

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Flusonide 0,5 mg/2 ml εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φύσιγγα μίας δόσης των 2 ml εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή περιέχει 0,5 mg προπιονικής φλουטיκαζόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή.

Το προϊόν είναι ένα λευκό και ομοιογενές εναιώρημα που περιέχεται σε πλαστικές φύσιγγες.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας άνω των 16 ετών το Flusonide μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

Για προφυλακτική αντιμετώπιση του σοβαρού χρόνιου άσθματος σε ασθενείς που απαιτούν θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων ή από του στόματος κορτικοστεροειδών. Κατά την εισαγωγή της εισπνεόμενης προπιονικής φλουטיκαζόνης, πολλοί ασθενείς που αντιμετωπίζονται σήμερα με τα από του στόματος κορτικοστεροειδή μπορεί να είναι σε θέση να μειώσουν σημαντικά, ή να εξαλείψουν, την από του στόματος δόση τους.

Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 4 έως 16 ετών:

Αγωγή των οξείων παροξύνσεων του άσθματος. Η επακόλουθη δόση συντήρησης μπορεί να επιτευχθεί πιο εύκολα με τη χρήση συσκευής εισπνοής μετρημένης δόσης υπό πίεση ή φαρμακοτεχνικής μορφής κόνεως.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες και εφήβοι ηλικίας άνω των 16 ετών: 500 – 2.000 mcg δύο φορές ημερησίως.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παίρνουν μία αρχική δόση εισπνοών προπιονικής φλουτικαζόνης, η οποία θα είναι κατάλληλη για την σοβαρότητα της πάθησής τους. Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στην κατώτατη δόση στην οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 4 έως 16 ετών: 1.000 mcg δύο φορές την ημέρα.

Ασθενείς ειδικών ομάδων:

Δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν ενημερωθεί για την προφυλακτική φύση της θεραπείας με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη και για το ότι θα πρέπει να τη λαμβάνουν τακτικά ακόμα και όταν είναι ασυμπτωματικοί.

Εάν οι ασθενείς παρατηρήσουν ότι η ανακούφιση με την αγωγή με βρογχοδιασταλτικό βραχείας δράσης γίνεται λιγότερο αποτελεσματική ή ότι χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ότι συνήθως, θα πρέπει να ζητηθεί ιατρική βοήθεια.

Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν αρχική δόση εισπνεόμενης με εκνεφωτή προπιονικής φλουτικαζόνης, κατάλληλη για τη σοβαρότητα της νόσου τους. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως ότου επιτευχθεί ο έλεγχος ή να μειωθεί στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση σύμφωνα με την ατομική ανταπόκριση.

Τρόπος χορήγησης

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Flusonide είναι μόνο για χρήση δια εισπνοής. Θα πρέπει να χορηγείται ως αερόλυμα που παράγεται με την χρήση αεροκίνητου εκνεφωτή, σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού. Καθώς η απελευθέρωση φαρμάκου από τους εκνεφωτές διαφέρει, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες του παρασκευαστή για τη χρήση του εκνεφωτή.

Η χρήση του Flusonide με εκνεφωτές υπερήχων γενικώς δεν συνιστάται.

Το Flusonide δεν πρέπει να χορηγείται με ένεση ή από το στόμα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν ενημερωθεί για την προφυλακτική φύση της θεραπείας με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη και για το ότι θα πρέπει να τη λαμβάνουν τακτικά.

Συνιστάται η χορήγηση του Flusonide με τη χρήση επιστομίου για να αποφευχθεί η πιθανότητα ατροφικών αλλαγών στο δέρμα του προσώπου, οι οποίες μπορεί να συμβούν με την παρατεταμένη χρήση μάσκας προσώπου. Όταν χρησιμοποιείται η μάσκα προσώπου, το εκτεθειμένο δέρμα θα πρέπει να προστατεύεται χρησιμοποιώντας μια κρέμα φραγμού, ή το πρόσωπο να πλένεται διεξοδικά μετά την αγωγή.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται

στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αντιμετώπιση του άσθματος θα πρέπει κανονικά να ακολουθεί ένα πρόγραμμα προσέγγισης βήμα προς βήμα, και η ανταπόκριση του ασθενούς θα πρέπει να ελέγχεται κλινικά καθώς και με δοκιμές της πνευμονικής λειτουργίας.

Το Flusonide δεν έχει σχεδιαστεί για την ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων για τα οποία απαιτείται ένα βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό. Στους ασθενείς θα πρέπει να έχει δοθεί συμβουλή να έχουν ένα τέτοιο φάρμακο διάσωσης διαθέσιμο. Το Flusonide προορίζεται για τακτική καθημερινή προφυλακτική αγωγή.

Το Flusonide δεν μπορεί να αντικαταστήσει τα ενέσιμα ή από του στόματος κορτικοστεροειδή σε καταστάσεις ανάγκης (π.χ. απειλητικό για τη ζωή άσθμα).

Το οξύ άσθμα απαιτεί τακτική ιατρική αξιολόγηση, η οποία συμπεριλαμβάνει δοκιμές της πνευμονικής λειτουργίας, καθώς οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο σοβαρών κρίσεων και ακόμα και θανάτου. Αύξηση στη χρήση εισπνεόμενων β2 διεγερτών βραχείας δράσης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων αποτελεί ένδειξη μείωσης του ελέγχου του άσθματος. Εάν οι ασθενείς διαπιστώσουν ότι η αγωγή ανακούφισης με βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό γίνεται λιγότερο αποτελεσματική, ή εάν χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ότι συνήθως, θα πρέπει να ζητηθεί ιατρική βοήθεια. Σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογηθούν και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ανάγκη για αυξημένη αντιφλεγμονώδη θεραπεία (π.χ. υψηλότερες δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ή μία αγωγή κορτικοστεροειδών από το στόμα). Οι οξείες παροξύνσεις του άσθματος θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον συνηθισμένο τρόπο.

Υπάρχουν πολύ σπάνιες αναφορές για αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (βλέπε παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.

Όπως με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού μετά τη δόση. Το Flusonide θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, να γίνει εκτίμηση του ασθενούς και αν χρειασθεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτική θεραπεία.

Συστηματικές δράσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να παρουσιαστούν, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις που χορηγούνται για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι δράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανόν να εμφανισθούν από ότι με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα. Στις πιθανές συστηματικές δράσεις περιλαμβάνονται το σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, η επινεφριδιακή καταστολή, η καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και στους εφήβους, η μείωση της οστικής πυκνότητας, ο καταρράκτης και το γλαύκωμα και σπανιότερα, μια σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων στη συμπεριφορά, όπως ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα σε παιδιά). Συνεπώς, είναι σημαντικό η δόση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών να επανεκτιμάται τακτικά και να μειώνεται στο

χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο μπορεί να διατηρηθεί αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Παρατεταμένη αγωγή με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την καταστολή των επινεφριδίων και την οξεία επινεφριδική κρίση. Τα παιδιά ηλικίας < 16 ετών που παίρνουν υψηλότερες από τις εγκεκριμένες δόσεις φλουτικαζόνης (συνήθως $\geq 1.000\text{mcg/ημέρα}$) ενδέχεται να διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο. Οι καταστάσεις, οι οποίες θα μπορούσαν ενδεχομένως να προκαλέσουν οξεία επινεφριδική κρίση, περιλαμβάνουν τραύμα, χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη ή οποιαδήποτε ταχεία μείωση της δόσολογίας. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι συνήθως ασαφή και μπορεί να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, υπογλυκαιμία και επιληπτικές κρίσεις. Η πρόσθετη συστηματική κάλυψη με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια περιόδων στρες ή προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης.

Σε παιδιά που λαμβάνουν παρατεταμένη αγωγή εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, συνιστάται τακτικός έλεγχος του ύψους τους. Αν παρατηρηθεί επιβράδυνση της ανάπτυξης, η θεραπεία θα πρέπει να επανεξεταστεί με στόχο τη μείωση της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, αν είναι δυνατόν στο χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο μπορεί να διατηρηθεί αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Επιπρόσθετα θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενή σε ειδικό παιδοπνευμονολόγο.

Ορισμένα άτομα μπορούν να επιδείξουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών από ότι οι περισσότεροι ασθενείς.

Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας εισπνοών προπιονικής φλουτικαζόνης θα πρέπει να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη για στεροειδή από το στόμα. Εν τούτοις, οι ασθενείς που μεταφέρονται από στεροειδή από το στόμα παραμένουν σε κίνδυνο μειωμένης επινεφριδιακής επάρκειας για σημαντικό διάστημα μετά τη μεταφορά τους σε εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη. Η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι δυνατό να παραταθεί για κάποιο χρονικό διάστημα.

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται εξειδικευμένες συμβουλές για να καθοριστεί η έκταση της επινεφριδιακής ανεπάρκειας πριν από τις προγραμματισμένες παρεμβάσεις. Η πιθανότητα υπολειπόμενης διαταραχής της επινεφριδιακής ανταπόκρισης θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη σε επείγουσες (ιατρικές ή χειρουργικές) και σε προγραμματισμένες καταστάσεις που ενδέχεται να προκαλέσουν στρες, και να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν μια δόση κατάλληλη για τη σοβαρότητα της νόσου τους. Η δόση πρέπει να τιτλοδοτείται στη χαμηλότερη δόση στην οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Εάν ο έλεγχος δεν μπορεί να διατηρηθεί, μπορεί να είναι απαραίτητη η χρήση συστηματικού στεροειδούς ή/και αντιβιοτικού.

Η αντικατάσταση της συστηματικής αγωγής στεροειδών με εισπνεόμενη θεραπεία αποκαλύπτει μερικές φορές αλλεργίες όπως αλλεργική ρινίτιδα ή έκζεμα που προηγουμένως ελέγχονταν από το συστηματικό φάρμακο. Αυτές οι αλλεργίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά με αντιισταμινικά ή/και τοπικά παρασκευάσματα, συμπεριλαμβανομένων τοπικών στεροειδών.

Όπως συμβαίνει με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση.

Κατά τη διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν προπιονική φλουτικαζόνη και ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα συστηματικά φαινόμενα κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της προπιονικής φλουτικαζόνης και της ριτοναβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου συστηματικών παρενεργειών των κορτικοστεροειδών (βλέπε Αλληλεπιδράσεις).

Η θεραπεία με το Flusonide δεν θα πρέπει να διακόπτεται απότομα.

Κατά τη μεταφορά ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με στεροειδή από το στόμα:

Η μεταφορά ασθενών εξαρτώμενων από στεροειδή που λαμβάνονται από το στόμα στο Flusonide καθώς και η μετέπειτα διαχείρισή τους χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, επειδή η αποκατάσταση της μειωμένης επινεφριδιακής λειτουργίας, από την παρατεταμένη συστηματική θεραπεία με στεροειδή, μπορεί να χρειαστεί σημαντικό χρονικό διάστημα.

Ασθενείς που έχουν χρησιμοποιήσει συστηματικά στεροειδή για μεγάλα χρονικά διαστήματα ή έχουν πάρει μεγάλες δόσεις, μπορεί να παρουσιάσουν καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η λειτουργία των επινεφριδίων πρέπει να ελέγχεται τακτικά και να μειώνεται προσεκτικά η δόση του συστηματικού στεροειδούς.

Μετά περίπου από μία εβδομάδα, αρχίζει βαθμιαία η μείωση του συστηματικού στεροειδούς. Η μείωση της δοσολογίας πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη θεραπεία συντήρησης του συστηματικού στεροειδούς, και να πραγματοποιείται σε διαστήματα όχι μικρότερα από μία εβδομάδα. Γενικά, για δόσεις συντήρησης με πρεδνιζολόνη (ή το ισοδύναμό της) των 10mg ημερησίως ή λιγότερο, η μείωση της δοσολογίας δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 1mg τη ημέρα και για μεσοδιαστήματα όχι μικρότερα μίας εβδομάδας. Για δόσεις συντήρησης με πρεδνιζολόνη που υπερβαίνουν τα 10 mg ημερησίως, μπορεί να είναι σκόπιμο να χρησιμοποιούνται προσεκτικά, μεγαλύτερες μειώσεις της δόσης σε διαστήματα μίας εβδομάδας.

Ορισμένοι ασθενείς αισθάνονται κάποια αδιαθεσία, με μη συγκεκριμένο τρόπο, κατά τη φάση της διακοπής παρά τη θεραπεία συντήρησης ή ακόμη και παρά τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Θα πρέπει να ενθαρρύνονται να επιμείνουν με την εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη και να συνεχίσουν τη μείωση του συστηματικού στεροειδούς, εκτός και αν υπάρχουν αντικειμενικά σημεία ανεπάρκειας των επινεφριδίων.

Ασθενείς που διακόπτουν τα στεροειδή από το στόμα και των οποίων η λειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων είναι ακόμη μειωμένη, πρέπει να έχουν πάντα μαζί τους κάρτα η οποία να προειδοποιεί ότι χρειάζονται συμπληρωματική θεραπεία με συστηματικά στεροειδή σε περιόδους που αντιμετωπίζουν stress, όπως π.χ.

επιδείνωση των ασθματικών κρίσεων, πνευμονικές λοιμώξεις, σοβαρή συνοδός νόσος, χειρουργική επέμβαση, τραύμα κ.λ.π.

Η ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου συστηματικών παρενεργειών των κορτικοστεροειδών. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος συστηματικών παρενεργειών όταν συνδυάζεται η προπιονική φλουτικαζόνη με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Υπό κανονικές συνθήκες, μετά από χορήγηση εισπνεόμενων δόσεων, επιτυγχάνονται χαμηλές συγκεντρώσεις προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα, λόγω του αυξημένου μεταβολισμού πρώτης διόδου και της υψηλής συστηματικής κάθαρσης που επιτυγχάνεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 στο έντερο και το ήπαρ. Επομένως, κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με προπιονική φλουτικαζόνη δεν είναι πιθανές.

Μία μελέτη αλληλεπιδράσεων σε υγιή άτομα με ενδορινική προπιονική φλουτικαζόνη, έδειξε ότι η ριτοναβίρη (ένας εξαιρετικά ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A4) 100 mg δύο φορές ημερησίως αύξησε τις συγκεντρώσεις προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα εκατοντάδες φορές, με αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση αυτή για την εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη, αλλά αναμένεται σημαντική αύξηση των επιπέδων της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα. Περιστατικά συνδρόμου Cushing και επινεφριδιακή καταστολή έχουν αναφερθεί. Ο συνδιασμός θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου των συστηματικών παρενεργειών των γλυκορτικοστεροειδών.

Σε μια μικρή μελέτη με υγιείς εθελοντές, ο ελάχιστα λιγότερο ισχυρός αναστολέας του CYP3A η κετοконаζόλη αύξησε την έκθεση σε προπιονική φλουτικαζόνη μετά από μία εισπνοή κατά 150%. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη μείωση της κορτιζόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνη μόνο με την προπιονική φλουτικαζόνη. Ταυτόχρονη αγωγή με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, όπως η ιτρακοναζόλη, αναμένεται επίσης να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στην προπιονική φλουτικαζόνη και τον κίνδυνο συστηματικών παρενεργειών. Συνιστάται προσοχή και εάν είναι δυνατόν θα πρέπει να αποφεύγεται η μακροχρόνια θεραπεία με τέτοια φάρμακα.

Ταυτόχρονη αγωγή με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που περιέχουν κομπισιστάτη, αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο συστηματικών παρενεργειών.

Μελέτες έχουν δείξει ότι άλλοι αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 παράγουν αμελητέες (ερυθρομυκίνη) και μικρές (κετοконаζόλη) αυξήσεις στη συστηματική έκθεση σε προπιονική φλουτικαζόνη χωρίς αξιοσημείωτες μειώσεις στις

συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Παρόλα αυτά, χρειάζεται προσοχή όταν συγχορηγούνται ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη) καθώς υπάρχει ο δυνητικός κίνδυνος για αυξημένη συστηματική έκθεση σε προπιονική φλουτικαζόνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλεια της προπιονικής φλουτικαζόνης στην κύηση σε ανθρώπους. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα έδειξαν μόνο τις χαρακτηριστικές επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών σε συστηματική έκθεση μεγαλύτερη από την παρατηρούμενη μετά από χορήγηση της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης με εισπνοή. Δοκιμές γονοτοξικότητας δεν έδειξαν μεταλαξιογόνο δυναμικό. Εν τούτοις, όπως με όλα τα φάρμακα, η χορήγηση προπιονικής φλουτικαζόνης κατά την κύηση θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η απέκκριση της προπιονικής φλουτικαζόνης στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο δεν έχει εξετασθεί. Η υποδόρια χορήγηση προπιονικής φλουτικαζόνης σε θηλάζοντες επίμυς οδήγησε σε επίπεδα του φαρμάκου που ήταν μετρήσιμα στο πλάσμα και ενδείξεις παρουσίας προπιονικής φλουτικαζόνης στο μητρικό γάλα. Εν τούτοις, τα επίπεδα στο πλάσμα είναι πιθανό να είναι χαμηλά σε ασθενείς μετά από εισπνοή συνιστώμενων δόσεων. Όταν χρησιμοποιείται προπιονική φλουτικαζόνη σε μητέρες που θηλάζουν, τα θεραπευτικά οφέλη πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων για τη μητέρα και το μωρό.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η προπιονική φλουτικαζόνη δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) περιλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι πολύ συχνές, συχνές και όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά υπολογίσθηκαν από στοιχεία κλινικών μελετών. Οι σπάνιες και πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά υπολογίσθηκαν από στοιχεία αυθόρμητων αναφορών.

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος | Ανεπιθύμητη Ενέργεια | Συχνότητα |
|--------------------------------|---|----------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Μονιλίαση στο στόμα και το φάρυγγα. Πνευμονία (σε ασθενείς με ΧΑΠ) Οισοφαγική μονιλίαση | Πολύ συχνές Συχνές Σπάνιες |

| | | |
|--|---|--------------------------------------|
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τις ακόλουθες εκδηλώσεις: | |
| | Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. | Όχι συχνές |
| | Αγγειοοίδημα (κυρίως οίδημα προσώπου και στοματοφάρυγγα) | Πολύ σπάνιες |
| | Αναπνευστικά συμπτώματα (δύσπνοια και/ή βρογχόσπασμος) | Πολύ σπάνιες |
| | Αναφυλακτικές αντιδράσεις | Πολύ σπάνιες |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | Σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτης, γλαύκωμα | Πολύ σπάνιες |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Υπεργλυκαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση») | Πολύ σπάνιες |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Άγχος, διαταραχές του ύπνου, μεταβολές στη συμπεριφορά συμπεριλαμβανομένης της υπερδραστηριότητας, και της ευερεθιστότητας (κυρίως στα παιδιά) Κατάθλιψη, επιθετικότητα (κυρίως στα παιδιά). | Πολύ σπάνιες Μη γνωστές |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Βράγχος φωνής/ δυσφωνία Παράδοξος βρογχόσπασμος Επίσταξη | Συχνές Πολύ σπάνιες Μη γνωστές |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Δυσπεψία | Πολύ σπάνιες |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Μώλωπες | Συχνές |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Αρθραλγία | Πολύ σπάνιες |

Σε ορισμένους ασθενείς εκδηλώνεται βράγχος φωνής και μονιλίαση (άφθα) στο στόμα και το λάρυγγα. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να βοηθηθούν ξεπλένοντας το στόμα τους με νερό μετά την εισπνοή από τον εκνεφωτή. Η συμπτωματική μονιλίαση μπορεί να θεραπευτεί με αγωγή με τοπικά αντιμυκητιασικά καθώς συνεχίζεται το Flussonide.

Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτης, γλαύκωμα (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Αυτό θα πρέπει αμέσως να αντιμετωπιστεί με ένα εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης. Το Flusonide θα πρέπει αμέσως να διακοπεί, να γίνει εκτίμηση του ασθενούς και αν χρειασθεί να εφαρμοστεί εναλλακτική θεραπεία.

Υπήρξαν αυξημένες αναφορές πνευμονίας σε μελέτες με ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν προπιονική φλουטיκαζόνη 500 mcg. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για την πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ καθώς τα κλινικά χαρακτηριστικά της πνευμονίας και των παροξύνσεων συχνά επικαλύπτονται.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: 213 2040380/337

Φαξ: 210 6549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Οξεία εισπνοή προπιονικής φλουטיκαζόνης σε υπερβολικές δόσεις συγκριτικά με τις συνιστώμενες μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας. Στην περίπτωση αυτή δεν χρειάζεται να γίνει καμία επείγουσα ενέργεια καθώς η επινεφριδιακή λειτουργία ανακάμπτει σε λίγες μέρες, όπως πιστοποιείται από τις μετρήσεις κορτιζόλης στο πλάσμα.

Εν τούτοις εάν υψηλότερη από τη συνιστώμενη δοσολογία συνεχιστεί για παρατεταμένες περιόδους, μπορεί σε ένα βαθμό να έχει ως αποτέλεσμα την επινεφριδιακή καταστολή. Η παρακολούθηση της επινεφριδιακής επάρκειας μπορεί να είναι απαραίτητη. Σε περιπτώσεις υπερβολικής δόσης προπιονικής φλουטיκαζόνης, η θεραπεία μπορεί ακόμη να συνεχιστεί σε κατάλληλη δοσολογία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Χρόνια: Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4: Κίνδυνος καταστολής επινεφριδιακής λειτουργίας.

Έλεγχος της επινεφριδιακής επάρκειας μπορεί να ενδείκνυται. Η αγωγή με εισπνεόμενη προπιονική φλουטיκαζόνη θα πρέπει να συνεχίζεται σε επαρκή δοσολογία για τον έλεγχο του άσθματος.

Αγωγή

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες από τις εγκεκριμένες δόσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται προσεκτικά και η δόση να μειώνεται σταδιακά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για τις αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, εισπνεόμενα, γλυκοκορτικοειδή
Κωδικός ATC: R03BA05

Η προπιονική φλουטיκαζόνη χορηγούμενη σε εισπνοές στις συνιστώμενες δόσεις, έχει ισχυρή γλυκοκορτικοειδική αντιφλεγμονώδη δράση στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα να μειώνονται τα συμπτώματα και οι παροξύνσεις του άσθματος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της προπιονικής φλουτικαζόνης για καθεμία από τις διαθέσιμες συσκευές εισπνοής υπολογίστηκε με βάση τη σύγκριση μεταξύ των φαρμακοκινητικών τιμών που ελήφθησαν για εισπνοή και ενδοφλέβια χορήγηση, εντός μελετών και μεταξύ μελετών. Σε υγιή ενήλικα άτομα, η εκτιμώμενη απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της προπιονικής φλουτικαζόνης που χορηγείται από τη συσκευή Diskus ή από συσκευή εισπνοής χωρίς CFC είναι 7,8% και 10,9%, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με άσθμα, παρατηρήθηκε χαμηλότερη συστηματική έκθεση στην εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη. Η συστηματική απορρόφηση συμβαίνει κυρίως διαμέσου των πνευμόνων, και είναι αρχικά ταχεία, και στη συνέχεια παρατεταμένη. Το μέρος της μη εισπνεόμενης δόσης μπορεί να καταποθεί, αλλά η συμβολή του στη συστηματική έκθεση είναι ελάχιστη λόγω της χαμηλής υδατοδιαλυτότητας και του προσυστημικού μεταβολισμού, έχοντας ως αποτέλεσμα βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα λιγότερο από 1%. Η συστηματική έκθεση αυξάνεται γραμμικά με αυξημένη εισπνεόμενη δόση.

Κατανομή

Η προπιονική φλουτικαζόνη χαρακτηρίζεται από μεγάλο όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση (περίπου 300 λίτρα). Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια αυξημένη (91%).

Βιομετασχηματισμός

Η προπιονική φλουτικαζόνη αποβάλλεται πολύ γρήγορα από τη συστηματική κυκλοφορία, κυρίως με μεταβολισμό από το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450, με το σχηματισμό ενός ανενεργού μεταβολίτη με λειτουργία καρβοξυλικού οξέος. Συνιστάται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση γνωστών αναστολέων του CYP3A4, λόγω της πιθανότητας αυξημένης συστηματικής έκθεσης σε προπιονική φλουτικαζόνη.

Αποβολή

Η φαρμακοκινητική της προπιονικής φλουτικαζόνης χαρακτηρίζεται από υψηλή κάθαρση πλάσματος (1.150 ml/min) και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 8 ώρες. Η νεφρική κάθαρση της προπιονικής φλουτικαζόνης είναι αμελητέα (<0,2%), με λιγότερο από 5% να αντιστοιχεί στον μεταβολίτη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενικά, οι τοξικολογικές μελέτες έδειξαν μόνο τυπικές εκδηλώσεις της κατηγορίας των ισχυρών κορτικοστεροειδών, και αυτές μόνο σε υπερβολικές δόσεις σε σχέση με τις συνιστώμενες για θεραπευτική χρήση. Εν τούτοις, εκδηλώσεις υπερδοσολογίας κορτικοστεροειδών εμφανίστηκαν σε νεαρούς αρουραίους με συστηματικές δόσεις προπιονικής φλουτικαζόνης παρόμοιες με τη μέγιστη δόση για παιδιά.

Με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε μελέτες τοξικότητας, μελέτες αναπαραγωγής ή μελέτες τερατογένεσης δεν διαπιστώθηκαν νέες επιδράσεις. Η προπιονική φλουτικαζόνη *in vitro* και *in vivo* στερείται μεταλλαξιογόνου δράσης και σε πειραματόζωα δεν έδειξε να έχει ογκογόνο δυναμικό. Στα πειραματόζωα δεν προκαλεί ερεθισμό και ευαισθητοποίηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 20
Μονολαυρική σορβιτάνη
Δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο
Άνυδρο διβασικό φωσφορικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχουν αναφερθεί.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια στην κλειστή συσκευασία.

Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση:

Μετά το πρώτο άνοιγμα του φακέλου: Χρησιμοποιήστε μέσα σε 1 μήνα, φυλάξτε όπως αναφέρεται στην παράγραφο 6.4.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη μιας δόσης: Χρησιμοποιήστε μέσα σε 24 ώρες, φυλάξτε όπως αναφέρεται στην παράγραφο 6.4.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας φύλαξης για την κλειστή συσκευασία. Φυλάσσετε τις φύσιγγες στον εξωτερικό φάκελο και κουτί για να προστατεύονται από το φως. Μην καταψύχετε.

Για συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος:

Μετά το πρώτο άνοιγμα του φακέλου: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C και προστατέψτε από το φως. Μην καταψύχετε.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη μιας δόσης (φύσιγγα): Φυλάσσετε στο ψυγείο (2-8°C) και προστατέψτε από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φύσιγγες πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας των 2,0 ml.

Οι φύσιγγες τυλίγονται και σφραγίζονται σε φακέλους PET/Al/PE σε ταινίες των πέντε φύσιγγων.

Κάθε κουτί περιέχει 10, 20 ή 30 φύσιγγες (κάθε φάκελος περιέχει μια ταινία των 5 φύσιγγων).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χρήση είναι σημαντικό να βεβαιωθείτε, ότι τα περιεχόμενα της φύσιγγας είναι καλά αναμεμειγμένα. Ενώ κρατάτε οριζόντια τη φύσιγγα, από την άκρη με την ετικέτα, τινάξτε το άλλο άκρο μερικές φορές και ανακινείστε.

Επαναλάβετε αυτή τη διαδικασία αρκετές φορές έως ότου το σύνολο των περιεχομένων της φύσιγγας, έχει αναμιχθεί πλήρως. Για να ανοίξετε τη φύσιγγα, γυρίστε το καπάκι.

Αραίωση:

Το Flusonide μπορεί να αραιωθεί με 0,9% φυσιολογικό ορρό εάν χρειάζεται, για να βοηθηθεί η χορήγηση μικρών όγκων ή εάν είναι επιθυμητός ένας παρατεταμένος χρόνος χορήγησης. Οποιαδήποτε ποσότητα μη χρησιμοποιημένου εναιωρήματος παραμένει στον εκνεφωτή θα πρέπει να απορριφθεί.

Για λεπτομερείς οδηγίες παρακαλώ να ανατρέξετε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης σε κάθε συσκευασία.

Ο εκνεφωτής θα πρέπει να χρησιμοποιείται ανάλογα με τις οδηγίες του παρασκευαστή. Συνιστάται να χορηγείτε το Flusonide μέσω επιστομίου (βλέπε Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Καθώς πολλοί εκνεφωτές λειτουργούν σε βάση συνεχούς ροής, είναι πιθανό ότι μέρος του νεφελοποιημένου φαρμάκου θα απελευθερώνεται στο περιβάλλον. Το Flusonide επομένως θα πρέπει να χορηγείται σε ένα καλά αεριζόμενο δωμάτιο, ιδιαίτερα σε νοσοκομεία όταν διάφοροι ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιούν εκνεφωτές ταυτόχρονα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genetic S.p.A.

Via G. Della Monica n. 26

84083 – Castel San Giorgio (SA),

Ιταλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}>

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ>

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>