

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SALENGA 250 mcg/δόση εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δόση (ψεκασμός) περιέχει 250 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουטיκαζόνης.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση (σταθερών δόσεων).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Άσθμα

Ενδείκνυται για την προφυλακτική αντιμετώπιση του ήπιου, μέτριου και σοβαρού βρογχικού άσθματος.

Ενήλικες

Προφυλακτική θεραπεία

1. Ήπιο άσθμα (τιμές μέγιστης εκπνευστικής ροής μεγαλύτερες του 80% των φυσιολογικών, με διακυμάνσεις μικρότερες του 20%): Ασθενείς που χρειάζονται συμπτωματική βρογχοδιασταλτική θεραπεία συχνότερα από την περιστασιακή λήψη.

2. Μέτριο άσθμα (τιμές μέγιστης εκπνευστικής ροής 60-80% των φυσιολογικών, με διακυμάνσεις που φθάνουν το 20-30%): Ασθενείς που χρειάζονται τακτική αντιασθματική θεραπεία και ασθενείς με ασταθές ή επιδεινούμενο άσθμα με πρόσφατη έναρξη προφυλακτικής θεραπείας ή ευρισκόμενοι σε θεραπεία μόνο με βρογχοδιασταλτικό.

3. Σοβαρό άσθμα (τιμές μέγιστης εκπνευστικής ροής χαμηλότερες του 60% των φυσιολογικών, με διακυμάνσεις μεγαλύτερες του 30%): Ασθενείς με σοβαρό χρόνιο άσθμα. Με την έναρξη χορήγησης εισπνοών προπιονικής φλουτικαζόνης πολλοί από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να μειώσουν σημαντικά ή να διακόψουν τη λήψη των κορτικοστεροειδών από το στόμα.

Παιδιά

Ενδείκνυται σε κάθε παιδί που χρειάζεται προφυλακτική αντιασθματική θεραπεία, εφόσον συνιστάται από τον θεράποντα ιατρό.

Η περιεκτικότητα των 250 μικρογραμμάρων προπιονικής φλουτικαζόνης ανά δόση (ψεκασμό) δεν προορίζεται για παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών.

Οι σοβαρές μορφές άσθματος απαιτούν τακτική ιατρική παρακολούθηση επειδή μπορεί να επέλθει θάνατος. Ασθενείς με σοβαρό άσθμα έχουν μόνιμα συμπτώματα και συχνές εξάρσεις, με περιορισμένη φυσική ικανότητα και τιμές μέγιστης εκπνευστικής ροής χαμηλότερες του 60% των φυσιολογικών, με διακυμάνσεις που φθάνουν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 30% και οι οποίες συνήθως δεν επανέρχονται πλήρως στις φυσιολογικές τιμές μετά τη χορήγηση ενός

βρογχοδιασταλτικού. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται υψηλές δόσεις εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (βλέπε παράγραφο 4.2) ή θεραπεία με κορτικοστεροειδή από το στόμα. Αιφνίδια επιδείνωση των συμπτωμάτων μπορεί να απαιτήσει αύξηση στη δοσολογία της κορτικοθεραπείας, η οποία θα πρέπει να γίνεται υπό άμεση ιατρική παρακολούθηση.

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η προπιονική φλουטיκαζόνη ενδείκνυται για την συμπτωματική αντιμετώπιση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) σε ενήλικες όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης (π.χ. β διεγέρτες μακράς δράσης). Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η τακτική θεραπεία με εισπνοές προπιονικής φλουτικαζόνης είχε ευεργετική δράση στην πνευμονική λειτουργία, μειώνοντας τα συμπτώματα της ΧΑΠ, τη συχνότητα και βαρύτητα των παροξυσμών και την ανάγκη για πρόσθετη χορήγηση στεροειδών από το στόμα. Υπήρξε επίσης μείωση στον ρυθμό επιδείνωσης της ποιότητας ζωής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την προφυλακτική φύση της θεραπείας με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη και ότι πρέπει να την λαμβάνουν τακτικά ακόμα και αν είναι ασυμπτωματικοί.

Αν οι ασθενείς διαπιστώσουν ότι μειώνεται η ανακούφιση όταν λαμβάνεται θεραπεία με βρογχοδιασταλτικό βραχείας δράσης ή ότι χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από τις συνήθειες, πρέπει να αναζητήσουν ιατρική φροντίδα.

Το SALENGA χορηγείται μόνο με εισπνοές από το στόμα.

Η δόση μπορεί να ρυθμιστεί μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος ή να μειωθεί στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση σύμφωνα με την ατομική ανταπόκριση.

Η τεχνική χρήσης της δοσιμετρικής συσκευής από τον ασθενή πρέπει να ελέγχεται και να επιβεβαιώνεται ο συγχρονισμός πίεσης της βαλβίδας συσκευής με την εισπνοή, ώστε να επιτυγχάνεται η μέγιστη παροχή του φαρμάκου στους πνεύμονες.

Ασθενείς που βρίσκουν δυσκολία στο συντονισμό της χρήσης της δοσιμετρικής συσκευής με την εισπνοή, συνιστάται να λαμβάνουν το SALENGA δια μέσου ενός αεροθαλάμου.

Άσθμα

Η έναρξη της θεραπευτικής δράσης εμφανίζεται μέσα σε 4-7 ημέρες, παρόλο ότι κάποιο όφελος μπορεί να εμφανισθεί μετά από 24 ώρες σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως δεν έχουν χρησιμοποιήσει εισπνοές στεροειδών.

Ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 16 ετών:

250-1.000 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα.

Στους ασθενείς πρέπει να χορηγούνται σαν δόση έναρξης εισπνοές προπιονικής φλουτικαζόνης ανάλογη με τη σοβαρότητα της πάθησής τους.

Ήπιο άσθμα: 250 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα.

Μέτριο άσθμα: 250-500 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα.

Σοβαρό άσθμα: 500-1.000 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα.

Η έναρξη τέτοιων δόσεων θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από έναν ειδικό ιατρό στη διαχείριση του άσθματος.

Λόγω του κινδύνου συστηματικών επιδράσεων, δόσεις άνω των 500 μικρογραμμάτων δύο φορές ημερησίως θα πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο για ενήλικες ασθενείς με σοβαρό άσθμα όπου αναμένεται πρόσθετο κλινικό όφελος, που αποδεικνύεται είτε με βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας ή/και ελέγχου των συμπτωμάτων, είτε με μείωση της από του στόματος θεραπείας με κορτικοστεροειδή (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και 4.8

Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Η μέγιστη δόση σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 16 ετών είναι 1.000 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα.

Στην συνέχεια η δόση προσαρμόζεται μέχρι να επιτευχθεί ο έλεγχος και πρέπει να μειώνεται στην κατώτατη δόση στην οποία παρατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Οι συνταγογράφοι ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι η προπιονική φλουτικαζόνη είναι εξίσου αποτελεσματική με άλλα εισπνεόμενα στεροειδή περίπου κατά το ήμισυ των μικρογραμμαρίων της ημερήσιας δόσης. Για παράδειγμα, 100mcg προπιονικής φλουτικαζόνης είναι περίπου ισοδύναμη με δόση 200mcg διπροπιονικής μπεκλομεταζόνης (που περιέχει CFC) ή βουδεσονίδης.

Παιδιά

Η περιεκτικότητα των 250 μικρογραμμαρίων προπιονικής φλουτικαζόνης ανά δόση (ψεκασμό) δεν προορίζεται για παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών.

Στα παιδιά πρέπει να χορηγούνται σαν δόση έναρξης εισπνοές προπιονικής φλουτικαζόνης ανάλογες με τη σοβαρότητα της πάθησής τους. Στη συνέχεια η δόση προσαρμόζεται μέχρι να επιτευχθεί ο έλεγχος και πρέπει να μειώνεται στην κατώτατη δόση στην οποία παρατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Η διάγνωση και η θεραπεία του άσθματος θα πρέπει να ελέγχεται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Το SALENGA να μην χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών.

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Ενήλικες ηλικίας άνω των 18 ετών:

500 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα χρησιμοποιούμενα συμπληρωματικά των βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης (π.χ. β διεγέρτες μακράς δράσης).

Η φαρμακευτική αγωγή πρέπει να χρησιμοποιείται καθημερινά για μέγιστο όφελος το οποίο μπορεί να χρειαστεί τρεις έως έξι μήνες. Εάν ο ασθενής δεν διαπιστώσει βελτίωση μετά από 3-6 μήνες θα πρέπει να ζητήσει τη συμβουλή του γιατρού του.

Μόνο η περιεκτικότητα των 250 μικρογραμμαρίων είναι κατάλληλη για τη χορήγηση αυτής της δόσης.

Η χορήγηση δόσεων άνω των 1.000 μικρογραμμαρίων (500 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα) θα πρέπει να πραγματοποιείται μέσω μιας συσκευής αεροθαλάμου για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο στόμα και στο λαιμό. (Βλ. Παράγραφο 4.4).

Ασθενείς ειδικών ομάδων

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

Τρόπος χορήγησης

Βλ. παράγραφο 6.6 Οδηγίες χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

Το SALENGA αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Τα κατωτέρω αναφέρονται γενικώς για τα κορτικοστεροειδή: Περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων. Θα πρέπει όμως πάντα να σταθμίζεται ο δυνητικός κίνδυνος, σε σχέση με το προσδοκώμενο ευεργετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι σημαντικότερες

από αυτές είναι: Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, απλούς οφθαλμικός έρπητας, γλαύκωμα, εκσεσημασμένη οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης, ψυχώσεις, αμέσως πριν και μετά προφυλακτικό εμβολιασμό, καρδιοπάθεια ή υπέρταση με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, συστηματική μυκητίαση, φυματίωση, βαριά νεφροπάθεια, λοιμώδη νοσήματα, αιμορραγική διάθεση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αντιμετώπιση του άσθματος θα πρέπει κανονικά να γίνεται βάσει ενός προγράμματος βήμα προς βήμα προσέγγισης και η ανταπόκριση του ασθενούς πρέπει να ελέγχεται κλινικά καθώς και με δοκιμές πνευμονικής λειτουργίας.

Η τεχνική του ασθενή στη χρήση της συσκευής εισπνοών πρέπει να ελέγχεται ώστε να επιβεβαιωθεί ότι η ενεργοποίηση της συσκευής συγχρονίζεται με την εισπνοή ώστε να διασφαλισθεί η βέλτιστη εναπόθεση του φαρμάκου στους πνεύμονες. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής, ο ασθενής θα πρέπει κατά προτίμηση να βρίσκεται σε καθιστή ή όρθια θέση, διότι η συσκευή εισπνοής έχει σχεδιασθεί για χρήση σε κάθετη θέση.

Αιφνίδια και προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων του άσθματος είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς και γι' αυτό θα πρέπει να ληφθεί απόφαση για αύξηση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Σε ασθενείς που θεωρείται ότι βρίσκονται σε κίνδυνο είναι δυνατόν να απαιτηθεί καθημερινός έλεγχος της μέγιστης εκπνευστικής ροής.

Η προπιονική φλουτικαζόνη δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των οξείων κρίσεων του άσθματος αλλά για τον μακροπρόθεσμο έλεγχο των συμπτωμάτων. Για τις οξείες κρίσεις του άσθματος οι ασθενείς χρειάζονται ένα ταχείας και βραχείας δράσης εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό. Συνιστάται οι ασθενείς να έχουν άμεσα διαθέσιμο αυτό το φάρμακο διάσωσης.

Το σοβαρό άσθμα απαιτεί τακτική ιατρική αξιολόγηση, περιλαμβανομένης της δοκιμασίας της πνευμονικής λειτουργίας, καθώς οι ασθενείς βρίσκονται υπό τον κίνδυνο σοβαρών κρίσεων και ακόμη και θανάτου. Αύξηση στη χρήση των εισπνοών των βήτα-2 διεγερτών βραχείας διάρκειας δράσης για τον έλεγχο των συμπτωμάτων του άσθματος αποτελεί ένδειξη επιδείνωσης του άσθματος. Εάν οι ασθενείς αντιληφθούν ότι η θεραπεία με το βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό τους γίνεται λιγότερο αποτελεσματική, ή ότι χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ότι συνήθως, θα πρέπει να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή. Στις περιπτώσεις αυτές, θα πρέπει να επανεκτιμηθεί το θεραπευτικό πλάνο του ασθενούς και να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της αντιφλεγμονώδους θεραπείας (π.χ. αύξηση δοσολογίας των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ή χορήγηση συστηματικού κορτικοστεροειδούς από το στόματος). Σοβαροί παροξυσμοί άσθματος πρέπει να αντιμετωπίζονται με το συνήθη τρόπο.

Υπάρχουν πολύ σπάνιες αναφορές για αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (βλέπε παράγραφο 4.8). 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 της δύσπνοιας μετά τη χορήγηση. Αυτό πρέπει να αντιμετωπισθεί άμεσα με ένα ταχείας και βραχείας διάρκειας εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό. Η προπιονική φλουτικαζόνη πρέπει να διακοπεί άμεσα, ο ασθενής να αξιολογηθεί και να χορηγηθεί εναλλακτική θεραπεία εάν είναι απαραίτητο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Συστηματικές επιδράσεις μπορεί να παρουσιαστούν με οποιοδήποτε εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, 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 (βλέπε παράγραφο 4.9). Στις πιθανές συστηματικές ενέργειες

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 μία σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή δράσεων στη συμπεριφορά, περιλαμβανομένης της ψυχοκινητικής υπερδραστηριότητας, διαταραχών του ύπνου, άγχους, κατάθλιψης ή επιθετικότητας (ιδιαίτερα στα παιδιά). Συνεπώς, είναι σημαντικό η δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών να εξετάζεται τακτικά και να τιτλοποιείται στο χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο μπορεί να διατηρηθεί αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η χρήση εισπνεόμενης προπιονικής φλουτικαζόνης σε δόσεις που υπερβαίνουν τις εγκεκριμένες για μεγάλα χρονικά διαστήματα, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας και οξεία επινεφριδιακή κρίση. Παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών που λαμβάνουν υψηλότερες από τις εγκεκριμένες δόσεις (τυπικά 1.000 mcg ημερησίως και άνω), μπορεί να διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο. Καταστάσεις που μπορούν δυνητικά να ενεργοποιήσουν οξεία επινεφριδιακή κρίση περιλαμβάνουν τραύμα, εγχείρηση, λοίμωξη ή οποιαδήποτε απότομη μείωση στη δοσολογία. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι ασαφή και μπορεί να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, υπογλυκαιμία και σπασμούς. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κάλυψης επιπρόσθετα με συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια περιόδων στρες ή χειρουργικής επέμβασης.

Ορισμένα άτομα μπορεί να επιδείξουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών από ό, τι οι περισσότεροι ασθενείς.

Σε παιδιά που λαμβάνουν παρατεταμένη αγωγή εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, συνιστάται τακτικός έλεγχος του ύψους τους. Αν παρατηρηθεί επιβράδυνση της ανάπτυξης θα πρέπει να γίνει αναθεώρηση της θεραπείας 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 παιδο-πνευμονολόγο.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων, άνω των 1.000 mcg ημερησίως συνιστάται να γίνεται μέσω αεροθαλάμου για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο στόμα και στο λαιμό. Ωστόσο, καθώς η συστηματική απορρόφηση είναι μεγαλύτερη μέσω των πνευμόνων, η χρήση αεροθαλάμου με δοσομετρική συσκευή εισπνοών μπορεί να αυξήσει την παροχή του φαρμάκου στους πνεύμονες. Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας εισπνοών προπιονικής φλουτικαζόνης θα πρέπει να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη για στεροειδή από το στόμα. Ωστόσο, ασθενείς που μεταφέρθηκαν από εισπνοές άλλων στεροειδών ή τους χορηγούνται στεροειδή από το στόμα παραμένουν σε κίνδυνο μειωμένης επινεφριδιακής επάρκειας για ένα σημαντικό χρονικό διάστημα μετά τη μεταφορά τους σε εισπνοές προπιονικής φλουτικαζόνης. Η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να παραμείνει για κάποιο χρονικό διάστημα. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται εξειδικευμένες συμβουλές για να καθοριστεί η έκταση της επινεφριδιακής βλάβης πριν από προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις. Η πιθανότητα υπολειπόμενης διαταραχής της επινεφριδιακής λειτουργίας θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη σε επείγουσες (ιατρικές ή χειρουργικές) καθώς και σε προγραμματισμένες περιπτώσεις που ενδέχεται να προκαλέσουν στρες, και θα πρέπει να εξεταστεί η κατάλληλη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Απουσία ανταπόκρισης ή σοβαρή επιδείνωση του άσθματος θα πρέπει να αντιμετωπισθεί με αύξηση της δοσολογίας των εισπνοών προπιονικής φλουτικαζόνης και αν χρειασθεί, να χορηγηθεί συστηματικά ένα στεροειδές και/ή ένα αντιβιοτικό, αν διαπιστωθεί λοίμωξη.

Η αντικατάσταση της συστηματικής κορτικοθεραπείας με θεραπεία σε εισπνοές, μπορεί να

αποκαλύπτει αλλεργίες, όπως αλλεργική ρινίτιδα ή έκζεμα τα οποία προηγουμένως καλύπτονταν από την συστηματική κορτικοθεραπεία. Αυτές οι αλλεργίες θεραπεύονται συμπτωματικά με αντισταμινικά και/ή με τοπικά ιδιοσκευάσματα, συμπεριλαμβανομένων και των τοπικών στεροειδών.

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

Η θεραπεία με SALENGA δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα.

Σε ένα μικρό ποσοστό ενηλίκων ασθενών είναι δυνατόν να εμφανισθεί κάποια μείωση στην κορτιζόλη του πλάσματος όταν χορηγούνται δόσεις μεγαλύτερες από 1 mg την ημέρα. Εν τούτοις, η επινεφριδιακή λειτουργία και επάρκεια συνήθως παραμένουν στα φυσιολογικά όρια με τη θεραπεία εισπνοών προπιονικής φλουτικαζόνης.

Σε σπάνιες περιπτώσεις η θεραπεία με εισπνοές μπορεί να αποκαλύπτει υποκείμενη ηωσινοφιλία (π.χ. σύνδρομο Churg-Strauss). Αυτές οι περιπτώσεις συνήθως σχετίζονται με την μείωση ή διακοπή της από του στόματος χορηγούμενης θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Η απευθείας αιτιολογική σχέση δεν έχει αποδειχθεί.

Πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ

Αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που απαιτεί νοσηλεία, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις αυξημένου κινδύνου πνευμονίας με την αύξηση της δόσης στεροειδών, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα σε όλες τις μελέτες.

Δεν υπάρχουν οριστικές κλινικές ενδείξεις ως προς το μέγεθος του κινδύνου για ανάπτυξη πνευμονίας μεταξύ των διαφόρων προϊόντων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Οι γιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για πιθανή ανάπτυξη πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ καθώς τα κλινικά χαρακτηριστικά της πνευμονίας επικαλύπτονται από τα συμπτώματα των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Οι παράγοντες κινδύνου για πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν το κάπνισμα, τη μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τη σοβαρή ΧΑΠ.

Οπτική διαταραχή

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες, όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Κατά τη μεταφορά ασθενών που αντιμετωπίζονται με στεροειδή από το στόμα σε εισπνεόμενα κορτικοειδή πρέπει να ακολουθούνται τα κάτωθι:

Η μεταφορά ασθενών εξαρτώμενων από στεροειδή που λαμβάνονται από το στόμα στο SALENGA καθώς και η παρακολούθησή τους, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, επειδή η αποκατάσταση της μειωμένης επινεφριδιακής λειτουργίας, από την παρατεταμένη συστηματική θεραπεία με στεροειδή, μπορεί να διαρκέσει μεγάλο 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 κορτικοθεραπεία.

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

Ορισμένοι ασθενείς αισθάνονται κάποια αδιαθεσία κατά τη φάση της διακοπής παρά τη λαμβανόμενη θεραπεία συντήρησης ή ακόμη και παρά τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ενθαρρύνονται να επιμείνουν στις εισπνοές SALENGA και να συνεχίζουν τη μείωση της κορτικοθεραπείας, εκτός και αν υπάρχουν αντικειμενικά σημεία ανεπάρκειας των επινεφριδίων.

Με την εισαγωγή της εισπνεόμενης προπιονικής φλουτικαζόνης η διακοπή των στεροειδών από το στόμα πρέπει να είναι σταδιακή και οι 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 κορτικοθεραπεία σε περιόδους που αντιμετωπίζουν stress, όπως π.χ. επιδείνωσης των ασθματικών κρίσεων, πνευμονικών λοιμώξεων, σοβαρής νόσου η οποία παρεμβάλλεται, χειρουργικής επέμβασης, τραύματος κ.λ.π.

Η ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα. Επομένως η ταυτόχρονη χρήση προπιονικής φλουτικαζόνης και ριτοναβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυνητικό όφελος προς τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου των συστηματικών παρενεργειών των κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.5). Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την ταυτόχρονη χορήγηση προπιονικής φλουτικαζόνης με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Υπό κανονικές συνθήκες, μετά από χορήγηση εισπνοών προπιονικής φλουτικαζόνης επιτυγχάνονται χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, λόγω του αυξημένου μεταβολισμού πρώτης διόδου και της μεγάλης συστηματικής κάθαρσης που επιτυγχάνεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 στο έντερο και το ήπαρ. Επομένως κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τη προπιονική φλουτικαζόνη είναι απίθανο να εμφανισθούν.

Μία μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιή άτομα με ενδορινική προπιονική φλουτικαζόνη έδειξε ότι η ριτοναβίρη (ένας εξαιρετικά ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A4) μπορεί να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα αρκετές εκατοντάδες φορές, με αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με αυτή την αλληλεπίδραση για την εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη, αλλά αναμένεται σημαντική αύξηση στα επίπεδα της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα. Υπάρχουν αναφορές περιπτώσεων συνδρόμου Cushing και επινεφριδιακής καταστολής. Επομένως η ταυτόχρονη χρήση προπιονικής φλουτικαζόνης και ριτοναβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυνητικό όφελος προς τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών.

Σε μια μικρή μελέτη σε υγιείς εθελοντές, ο ελαφρώς λιγότερο ισχυρός αναστολέας του CYP3A η κετοконаζόλη αύξησε την έκθεση της προπιονικής φλουτικαζόνης μετά από μία μόνο εισπνοή κατά 150%. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της κορτιζόλης πλάσματος σε σύγκριση με την προπιονική φλουτικαζόνη μόνη της. Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, όπως η ιτρακοναζόλη, αναμένεται επίσης να αυξήσει την συστηματική

έκθεση στην προπιονική φλουτικάζονη και τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνιστάται προσοχή και εάν είναι δυνατόν να αποφεύγεται η μακροχρόνια θεραπεία με τέτοια φάρμακα.

Μελέτες έχουν δείξει ότι άλλοι αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 παράγουν αμελητέες (ερυθρομυκίνη) και μικρές (κετοконаζόλη) αυξήσεις στη συστηματική έκθεση σε προπιονική φλουτικάζονη χωρίς αξιοσημείωτες μειώσεις των συγκεντρώσεων κορτιζόλης στον ορό. Η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του CYP3A, στους οποίους περιλαμβάνονται τα προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη, αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα κορτικοστεροειδή και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις από τα κορτικοστεροειδή.»

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα στον άνθρωπο. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση της προπιονικής φλουτικάζονης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα.

Κύηση

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε εγκυμονούντα πειραματόζωα μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου, περιλαμβανομένων της υπερωιοσχιστίας και της επιβράδυνσης της ενδομήτριας ανάπτυξης. Κατά συνέπεια μπορεί να υπάρχει πολύ μικρός κίνδυνος τέτοιων επιδράσεων στο έμβρυο. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι οι επιδράσεις αυτές στα έμβρυα των πειραματόζωων εμφανίζονται κατόπιν σχετικά υψηλής συστηματικής έκθεσης.

Καθώς το SALENGA διοχετεύει την προπιονική φλουτικάζονη απευθείας στους πνεύμονες διά της εισπνεόμενης οδού, αποφεύγεται η υψηλή έκθεση που εμφανίζεται όταν τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται διά της συστηματικής οδού.

Σε μελέτες αναπαραγωγής πειραματόζωων έχουν παρατηρηθεί μόνο ανεπιθύμητες ενέργειες χαρακτηριστικές των συστηματικά χορηγούμενων γλυκοκορτικοειδών σε έκθεση μεγαλύτερη από εκείνη των συνιστώμενων εισπνεόμενων θεραπευτικών δόσεων.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια της προπιονικής φλουτικάζονης σε έγκυες γυναίκες. Δεδομένα από περιορισμένο αριθμό (200) εκτεθειμένων κυήσεων δεν κατέδειξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις της προπιονικής φλουτικάζονης στην εγκυμοσύνη ή στην υγεία του εμβρύου/νεογνού. Με βάση τα αποτελέσματα μίας αναδρομικής επιδημιολογικής μελέτης, δεν εντοπίστηκε αυξημένος κίνδυνος σοβαρών συγγενών δυσπλασιών (MCM=major congenital malformations) μετά από έκθεση σε προπιονική φλουτικάζονη σε σύγκριση με άλλα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε Κλινικές Μελέτες). Σε δοκιμές γονιδιατοξικότητας δεν προκλήθηκαν μεταλλάξεις.

Η χορήγηση προπιονικής φλουτικάζονης κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από οποιοδήποτε ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η απέκκριση της προπιονικής φλουτικάζονης στο ανθρώπινο γάλα δεν έχει διερευνηθεί. Όταν μετά από υποδόρια χορήγηση προπιονικής φλουτικάζονης σε θηλάζοντες αρουραίους τα επίπεδα του φαρμάκου που ανευρίσκονταν στο πλάσμα ήταν ικανά να μετρηθούν, υπήρξαν ενδείξεις παρουσίας του στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, σε ασθενείς που χρησιμοποίησαν εισπνοές προπιονικής φλουτικάζονης στις συνιστώμενες δόσεις, τα επίπεδα στο πλάσμα ήταν χαμηλά.

Η χορήγηση κατά το θηλασμό θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από οποιοδήποτε ενδεχόμενο κίνδυνο για το παιδί.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η προπιονική φλουτিকাζόνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο καθώς οι οπτικές διαταραχές ανήκουν στις ανεπιθύμητες ενέργειες μη γνωστής συχνότητας, συνιστάται προσοχή στους ασθενείς που οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

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 γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα). Οι πολύ συχνές, συχνές και όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά υπολογίστηκαν από στοιχεία κλινικών μελετών. Οι σπάνιες και πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά υπολογίστηκαν από στοιχεία αυθόρμητων αναφορών.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές Συχνές	Καντιντίαση στο στόμα και το φάρυγγα Πνευμονία (σε ασθενείς με ΧΑΠ)
	Σπάνιες	Καντιντίαση του οισοφάγου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ σπάνιες Μη γνωστής συχνότητας	Άγχος, διαταραχές του ύπνου και μεταβολές στη συμπεριφορά συμπεριλαμβανομένης της ψυχοκινητικής υπερδραστηριότητας και της ευερεθιστότητας (κυρίως στα παιδιά) Κατάθλιψη και επιθετικότητα (κυρίως στα παιδιά)
Οφθαλμικές διαταραχές	Μη γνωστής συχνότητας	Όραση θολή (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Δυσπεψία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές Πολύ σπάνιες	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τις ακόλουθες εκδηλώσεις: Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας Αγγειοοίδημα (κυρίως οίδημα προσώπου και στοματοφάρυγγα), αναπνευστικά συμπτώματα (δύσπνοια και/ή βρογχόσπασμος) και αναφυλακτικές αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ σπάνιες	Υπεργλυκαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ σπάνιες	Αρθραλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές Πολύ σπάνιες Μη γνωστής συχνότητας	Βράγχος φωνής Παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε παράγραφο 4.4) Επίσταξη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Μώλωπες
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτης, γλαύκωμα

Σε ορισμένους ασθενείς εκδηλώνεται καντιντίαση στο στόμα και στο λάρυγγα. Αυτά προλαμβάνονται με ξέπλυμα του στόματος με νερό αμέσως μετά την εισπνοή. Η συμπτωματική καντιντίαση θεραπεύεται με τοπικά αντιμυκητιασικά χωρίς να διακόπτεται η θεραπεία με την προπιονική φλουτικαζόνη.

Σε μελέτες επί ασθενών με ΧΑΠ που ελάμβαναν 500 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης, υπήρξε αυξημένη αναφορά περιστατικών πνευμονίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι γιατροί πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για την πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς τα κλινικά χαρακτηριστικά της πνευμονίας και των παροξυσμών συχνά αλληλοεπικαλύπτονται.

Μερικοί ασθενείς που χρησιμοποιούν εισπνοές προπιονικής φλουτικαζόνης μπορεί να παρουσιάσουν βράγχος φωνής. Μπορεί να φανεί χρήσιμο το ξέπλυμα του στόματος με νερό αμέσως μετά την εισπνοή.

Όπως με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση της δύσπνοιας μετά τη χορήγηση. Αυτό πρέπει να αντιμετωπισθεί άμεσα με ένα ταχείας και βραχείας διάρκειας εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό. Η προπιονική φλουτικαζόνη πρέπει να διακοπεί άμεσα, ο ασθενής να αξιολογηθεί και να χορηγηθεί εναλλακτική θεραπεία εάν είναι απαραίτητο (βλέπε παράγραφο 4.4)

Περιστασιακά, σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών των συστηματικών γλυκοκορτικοστεροειδών ενδέχεται να παρουσιαστούν με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή, πιθανώς ανάλογα με τη δόση, το χρόνο έκθεσης, την ταυτόχρονη και προηγούμενη έκθεση σε κορτικοστεροειδή και την ατομική ευαισθησία (βλ. παράγραφο 4.4).

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 στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και Σημεία

Οξεία

Οξεία εισπνοή προπιονικής φλουτিকাζόνης σε δόσεις υψηλότερες από τις εγκεκριμένες μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή καταστολή του άξονα υπόφυσης-υποθαλάμου-επινεφριδίων. Στην περίπτωση αυτή συνήθως δεν χρειάζεται να γίνει καμία επείγουσα ενέργεια. Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία με εισπνοές προπιονικής φλουτিকাζόνης θα πρέπει να συνεχιστεί σε επαρκή δόση για τον έλεγχο του άσθματος, καθώς η φυσιολογική λειτουργία των επινεφριδίων τυπικά επανέρχεται σε λίγες ημέρες και μπορεί να επαληθευτεί με μέτρηση της κορτιζόλης στο πλάσμα.

Εάν η χρήση εισπνεόμενης προπιονικής φλουτিকাζόνης σε δόσεις που υπερβαίνουν τις εγκεκριμένες συνεχιστεί για μεγάλα χρονικά διαστήματα μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας. Υπάρχουν πολύ σπάνιες αναφορές οξείας επινεφριδιακής κρίσης που εμφανίστηκε σε παιδιά που εκτέθηκαν σε υψηλότερες από τις εγκεκριμένες δόσεις (τυπικά 1.000 mcg ημερησίως και άνω), για παρατεταμένες περιόδους (αρκετούς μήνες ή χρόνια). Τα χαρακτηριστικά που παρατηρήθηκαν περιελάμβαναν υπογλυκαιμία και ακολούθως μειωμένο επίπεδο συνείδησης και/ή σπασμούς. Καταστάσεις που μπορούν δυνητικά να ενεργοποιήσουν οξεία επινεφριδιακή κρίση περιλαμβάνουν τραύμα, εγχείρηση, λοίμωξη ή οποιαδήποτε μείωση στη δοσολογία.

Χρόνια

Βλέπε παράγραφο 4.4 για κίνδυνο καταστολής των επινεφριδίων.

Μπορεί να απαιτείται ο έλεγχος της επινεφριδιακής επάρκειας. Η θεραπεία με την εισπνεόμενη προπιονική φλουτিকাζόνη θα πρέπει να συνεχιστεί σε δόση επαρκή για τον έλεγχο του άσθματος.

Αντιμετώπιση

Ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες από τις εγκεκριμένες δόσεις πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση να μειώνεται σταδιακά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές νόσους των αεροφόρων οδών, εισπνεόμενα, γλυκοκορτικοειδή
Κωδικός ATC: R03BA05

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

Υπήρξε σημαντική μείωση των συμπτωμάτων της ΧΑΠ και βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας ανεξάρτητα από την ηλικία του ασθενή, το φύλο, την αρχική κατάσταση της αναπνευστικής λειτουργίας, τις καπνιστικές συνήθειες ή την κατάσταση ατοπίας. Αυτό μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής.

Τα αποτελέσματα αυτά επιτυγχάνονται με χαμηλότερη συχνότητα και σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται όταν τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται συστηματικά.

Χορήγηση φαρμάκων που περιέχουν προπιονική φλουטיκαζόνη για το άσθμα κατά τη διάρκεια της κύησης

Διεξήχθη μία αναδρομική επιδημιολογική μελέτη κοόρτης παρατήρησης ομάδων, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρονικά αρχεία για την υγεία από το Ηνωμένο Βασίλειο, για να αξιολογηθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης σοβαρών συγγενών δυσπλασιών (MCM=major congenital malformations) έπειτα από έκθεση, κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, σε μονοθεραπεία με εισπνεόμενη προπιονική φλουטיκαζόνη και σε συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης, σε σύγκριση με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χωρίς προπιονική φλουτικαζόνη. Η μελέτη αυτή δεν περιελάμβανε εικονικό φάρμακο ως παράγοντα σύγκρισης.

Στην ομάδα των 5.362 εγκύων με άσθμα που εκτέθηκαν σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, εντοπίστηκαν 131 διαγνωσμένες MCM. Στις 1.612 (30%) που εκτέθηκαν σε προπιονική φλουτικαζόνη ή συνδυασμό σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης, εντοπίστηκαν 42 διαγνωσμένες MCM. Ο προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων για τις MCM που διαγνώστηκαν έως το 1 έτος ήταν 1,1 (95% CI: 0,5-2,3) για γυναίκες με μέτριο άσθμα που εκτέθηκαν σε προπιονική φλουτικαζόνη έναντι εκείνων που εκτέθηκαν σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χωρίς προπιονική φλουτικαζόνη και 1,2 (95% CI: 0,7-2,0) για γυναίκες με σημαντικό έως σοβαρό άσθμα. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στον κίνδυνο για MCM έπειτα από έκθεση, κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, σε μονοθεραπεία με προπιονική φλουτικαζόνη έναντι του συνδυασμού σαλμετερόλης-προπιονικής φλουτικαζόνης. Ο απόλυτος κίνδυνος για MCM σε όλες τις κατηγορίες σοβαρότητας του άσθματος κυμαινόταν από 2,0 έως 2,9 ανά 100 εγκύους που εκτέθηκαν σε προπιονική φλουτικαζόνη, τιμή η οποία είναι συγκρίσιμη με τα αποτελέσματα από μία μελέτη 15.840 εγκύων που δεν εκτέθηκαν σε θεραπείες κατά του άσθματος στην Ερευνητική Βάση Δεδομένων Γενικής Ιατρικής (General Practice Research Database) (2,8 συμβάντα MCM ανά 100 κύσεις).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γραμμικότητα

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η φαρμακοκινητική της προπιονικής φλουτικαζόνης είναι ανάλογη της δόσης και μπορεί να εκφραστεί με τρεις εκθετικές εξισώσεις.

Απορρόφηση

Σε υγιή άτομα η μέση συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της προπιονικής φλουτικαζόνης σε μορφή Αερόλυμα για εισπνοή, σταθερών δόσεων είναι 28,6%. Σε ασθενείς με άσθμα (προβλεπόμενος FEV₁<75%) η μέση συστηματική απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε κατά 62%. Η συστηματική απορρόφηση συμβαίνει κυρίως μέσω των πνευμόνων και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται γραμμικά με τη δόση στην κλίμακα δόσεων 500 έως 2.000 μικρογραμμαρίων. Η απορρόφηση είναι αρχικά ταχεία και στη συνέχεια παρατείνεται και η υπόλοιπη δόση μπορεί να καταποθεί.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια δόση, η προπιονική φλουτικαζόνη διανέμεται εκτεταμένα στο σώμα (το Vss είναι περίπου 300l) και έχει πολύ υψηλή κάθαρση (υπολογίζεται περίπου σε Cl 1,1l/min) που υποδηλώνει εκτεταμένη ηπατική κάθαρση.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται κατά περίπου 98% μέσα σε 3-4 ώρες και μόνο οι χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα συνδέονται με τον χρόνο υποδιπλασιασμού, ο οποίος είναι

περίπου 8 ώρες.

Η πρωτεϊνική δέσμευση στο πλάσμα είναι 91%.

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση από του στόματος προπιονικής φλουτικαζόνης, ποσοστό 87-100% της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται στα κόπρανα.

Μετά από δόσεις είτε 1 mg είτε 16 mg, μέχρι και 20% και 75% αντίστοιχα, αποβάλλεται στα κόπρανα ως μητρική ουσία.

Βιομετασχηματισμός

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος είναι μηδαμινή (<1%) λόγω του συνδυασμού ατελούς απορρόφησης από το γαστρεντερικό σωλήνα και του εκτεταμένου μεταβολισμού της πρώτης διόδου.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της προπιονικής φλουτικαζόνης για καθεμία από τις διαθέσιμες συσκευές εισπνοών, έχει υπολογισθεί από συγκρίσεις εντός μελετών και μεταξύ μελετών των εισπνεόμενων και ενδοφλέβιων φαρμακοκινητικών δεδομένων. Σε υγιή ενήλικα άτομα, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της προπιονικής φλουτικαζόνης έχει υπολογισθεί για τις συσκευές χορήγησης προπιονικής φλουτικαζόνης Diskus 7,8%, Diskhaler 9,0% και Inhaler 10,9% αντίστοιχα. Σε ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ έχει παρατηρηθεί μικρότερου βαθμού συστηματική έκθεση στην εισπνεόμενη φλουτικαζόνη.

Η προπιονική φλουτικαζόνη μεταβολίζεται εκτεταμένα από τα ένζυμα CYP3A4 προς ένα ανενεργό καρβοξυλικό παράγωγο.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η προπιονική φλουτικαζόνη χορηγείται σε πολύ μικρές δόσεις, κατά συνέπεια είναι ελάχιστες οι πιθανότητες να επιδρά με άλλα ταυτόχρονα χορηγούμενα φάρμακα.

Σε κλινικές δοκιμές, δεν αναφέρθηκαν περιστατικά φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης κατά τη διάρκεια θεραπειών με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη.

Τα δεδομένα της παιδιατρικής φαρμακοκινητικής, αν και περιορισμένα, δείχνουν να συμφωνούν με τα αντίστοιχα των ενηλίκων.

Λειτουργία του Φλοιού των Επινεφριδίων

Η ημερήσια παραγωγή των φλοιοεπινεφριδιακών ορμονών συνήθως παραμένει μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα κατά τη χρόνια θεραπεία με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη, ακόμα και στις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις σε παιδιά και ενήλικες. Σε ασθενείς που μεταφέρθηκαν από εισπνοές άλλων εισπνεόμενων στεροειδών σε εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη, σταδιακά βελτιώνεται η ημερήσια παραγωγή παρά την προγενέστερη ή τη διακεκομμένη παρούσα χρήση στεροειδών από του στόματος, αποδεικνύοντας έτσι την επιστροφή της φυσιολογικής επινεφριδιακής λειτουργίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη. Οι επινεφριδιακές εφεδρείες παραμένουν φυσιολογικές κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη όπως μετράται προσανζημένη σε μελέτη ερεθισμού. Όμως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η ύπαρξη διαταραχής των επινεφριδιακών εφεδρειών οφειλόμενη σε προηγούμενη θεραπεία, η οποία μπορεί να επιμείνει για αρκετό χρονικό διάστημα (βλέπε παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τοξικολογικές μελέτες διαπιστώθηκαν οι τυπικές επιδράσεις των ισχυρών κορτικοστεροειδών και αυτές μόνο σε υπερβολικές δόσεις σε σχέση με τις συνιστώμενες θεραπευτικές. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, μελέτες αναπαραγωγής ή μελέτες τερατογένεσης δεν

παρατηρήθηκαν νέες επιδράσεις. Η προπιονική φλουτικαζόνη σε μελέτες *in vitro* και *in vivo* δεν προκάλεσε μεταλλάξεις και σε πειραματόζωα δεν προκάλεσε τη δημιουργία νεοπλασμάτων. Στα πειραματόζωα δεν προκαλεί ερεθισμό και ευαισθητοποίηση.

Οι μελέτες υποδόριας εμβρυϊκής ανάπτυξης σε ποντίκια και αρουραίους σε δόσεις 45 και 100 mcg/kg αντιστοίχως (περίπου ισοδύναμες με 4 και 6 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια εισπνεόμενη δόση των 500 mcg δύο φορές ημερησίως σε ενήλικες με βάση επίπεδα πλάσματος 486 και 710 pg/mL του ποντικού και του αρουραίου, αντιστοίχως) οδήγησε σε τοξικότητα ανάπτυξης του εμβρύου που είναι χαρακτηριστικό ενός ισχυρού κορτικοστεροειδούς, συμπεριλαμβανομένης της υπερωιοσχιστίας και της επιβράδυνσης της εμβρυϊκής ανάπτυξης του εμβρύου, σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Το επίπεδο όπου δεν εμφανίζονται επιδράσεις που προκαλούν αυτά τα ευρήματα σε αρουραίους συσχετίστηκε με συστηματική έκθεση περίπου 3 φορές από την υψηλότερη κλινική έκθεση με βάση το επίπεδο των 310 pg/mL σε πλάσμα αρουραίου. Στο κουνέλι, η μείωση του βάρους του εμβρύου και η υπερωιοσχιστία εμφανίστηκαν σε τοξική για τη μητέρα υποδόρια δόση 4 mcg/kg (λιγότερο από 1,4 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη εισπνεόμενη δόση των 500 mcg δύο φορές ημερησίως με βάση το επίπεδο των 149 pg/mL σε πλάσμα κουνελιού). Ωστόσο, η προπιονική φλουτικαζόνη που χορηγήθηκε μέσω εισπνοής σε αρουραίους δεν προκάλεσε τερατογένεση σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα που σχετίζονται με εκθέσεις 13 φορές υψηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου που επιτυγχάνεται με τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια εισπνεόμενη δόση με βάση το επίπεδο των 1.430 pg/mL σε πλάσμα αρουραίου.

Το χωρίς CFC προωθητικό, HFA 134a, έχει αποδειχθεί ότι δεν έχει τοξική επίδραση σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις ατμών, πολύ μεγαλύτερες από εκείνες που είναι πιθανόν να προσλάβουν οι ασθενείς, σε ένα ευρύ φάσμα ζωικών ειδών που εκτέθηκαν καθημερινά για περιόδους δύο ετών. Η χρήση του HFA 134a ως προωθητικού δεν έχει αλλάξει το προφίλ τοξικότητας της προπιονικής φλουτικαζόνης σε σύγκριση με εκείνο με τη χρήση του συμβατικού προωθητικού CFC.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

HFA 134a (Προωθητικό) (1,1,1,2-τετραφθορο-αιθάνιο)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να τοποθετείτε ξανά το κάλυμμα στο επιστόμιο πιέζοντάς το μέχρι να μπει στη θέση του, μετά τη χρήση της συσκευής.

Να φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Μην ψύχετε και μην εκτίθετε άμεσα στο ηλιακό φως.

Όπως και με τα περισσότερα φάρμακα που εισπνέονται από δοσιμετρικές συσκευές, το θεραπευτικό αποτέλεσμα του SALENGA μπορεί να μειωθεί όταν η συσκευή είναι κρύα.

Η συσκευή έστω και άδεια δεν πρέπει να τρυπηθεί, να σπάσει ή να καεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ο περιέκτης αποτελείται από δοχείο αλουμινίου που κλείνει με μια δοσιμετρική βαλβίδα σταθερών δόσεων και κάλυμμα προστασίας από τη σκόνη.

Κάθε περιέκτης περιέχει 120 δόσεις (ψεκασμούς).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Ο γιατρός, η νοσοκόμα ή ο φαρμακοποιός σας πρέπει να σας δείξουν πώς να χρησιμοποιήσετε την συσκευή εισπνοής. Θα πρέπει να ελέγχουν τον τρόπο με τον οποίο τη χρησιμοποιείτε κατά διαστήματα. Εάν δεν χρησιμοποιήσετε το SALENGA σωστά ή όπως συνταγογραφήθηκε, μπορεί το φάρμακο να μην σας βοηθήσει στο άσθμα σας όπως πρέπει.

Το SALENGA αποτελείται από ένα δοχείο αλουμινίου που περιέχει το φάρμακο υπό πίεση, το οποίο κλείνει με μία δοσιμετρική βαλβίδα σταθερών δόσεων και κάλυμμα προστασίας από τη σκόνη.

Έλεγχος της συσκευής

Πριν από την πρώτη χρήση, ή αν η συσκευή δεν έχει χρησιμοποιηθεί για μία εβδομάδα ή περισσότερο, βεβαιωθείτε ότι λειτουργεί:

Βγάλτε το κάλυμμα του επιστομίου πιέζοντας ήρεμα τις πλευρές του καλύμματος,



ανακινήστε καλά τη συσκευή,



και απελευθερώστε δύο δόσεις φαρμάκου στον αέρα.

Χρήση της συσκευής

Να είστε σε όρθια ή καθιστή θέση όταν χρησιμοποιείτε την συσκευή εισπνοής.

1. Βγάλτε το καπάκι από το επιστόμιο πιέζοντας απαλά τις πλευρές του καλύμματος.



2. Ελέγξτε εσωτερικά και εξωτερικά το επιστόμιο για τυχόν παρουσία ξένων σωμάτων.
3. Ανακινήστε καλά τη συσκευή ώστε να βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχουν ξένα σώματα και ότι το περιεχόμενο έχει ανακατευθεί.



4. Κρατήστε τη συσκευή σε όρθια θέση, με τον αντίχειρα στη βάση κάτω από το επιστόμιο. Εκπνεύστε όσο μπορείτε περισσότερο.



5. Μετά βάλτε το επιστόμιο στο στόμα σας και κρατήστε το σφικτά με τα χείλη, αλλά μην το δαγκώσετε.



6. Αρχίστε να εισπνέετε από το στόμα και συγχρόνως πιέστε προς τα κάτω τη συσκευή από την κορυφή για να ελευθερωθεί το φάρμακο συνεχίζοντας να εισπνέετε σταθερά και βαθιά.



7. Κρατώντας την αναπνοή σας, βγάλτε τη συσκευή από το στόμα και το δάκτυλο από την κορυφή της συσκευής. Συνεχίστε να κρατάτε την αναπνοή σας όσο μπορείτε περισσότερο.



8. Αν πρέπει να κάνετε και δεύτερη εισπνοή κρατήστε τη συσκευή σε όρθια θέση και περιμένετε περίπου μισό λεπτό πριν επαναλάβετε τα στάδια 3 μέχρι 7.
9. Στη συνέχεια ξεπλύνετε το στόμα σας με νερό και φτύστε το.
10. Μετά τη χρήση να ξαναβάζετε πάντοτε το κάλυμμα στο επιστόμιο σπρώχνοντάς το σταθερά, για να μη μαζεύει σκόνη και χνούδια.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ

Τα στάδια 5, 6 και 7 δεν θα πρέπει να γίνονται με βιασύνη. Είναι σημαντικό να αρχίζετε να εισπνέετε αργά πριν πιέσετε τη συσκευή.

Πριν αρχίσετε τη χρήση να κάνετε μερικές δοκιμές στον καθρέπτη. Αν το φάρμακο διαφεύγει είτε από την κορυφή της συσκευής είτε από τα πλάγια του στόματος, δεν κάνετε σωστή χρήση και θα πρέπει όλη η διαδικασία να επαναληφθεί από το στάδιο 2.

Αν ο γιατρός σας σας έχει δώσει διαφορετικές οδηγίες για τη χρήση της συσκευής, παρακαλείστε να τις ακολουθήσετε πιστά.

Συμβουλευθείτε τον αν διαπιστώσετε κάποιες δυσκολίες.

ΠΑΙΔΙΑ

Τα παιδιά μπορεί να χρειασθούν την βοήθεια των γονέων τους για τη χρήση της συσκευής. Τα παιδιά πρέπει να ενθαρρύνονται να εισπνεύσουν και να χρησιμοποιήσουν τη συσκευή αμέσως μόλις εισπνεύσουν. Η τεχνική χρήσης της συσκευής πρέπει να γίνεται με τη συνεργασία των παιδιών με τους γονείς. Μεγαλύτερα παιδιά ή άτομα με αδυναμία στα χέρια θα πρέπει να κρατούν τη συσκευή με τα δύο χέρια. Βάλτε τους δύο δείκτες των χεριών στην κορυφή της συσκευής και τους δύο αντίχειρες στη βάση κάτω από το επιστόμιο.

Εάν το παιδί σας ή εσείς βρίσκετε δυσκολία στο συντονισμό της χρήσης της δοσιμετρικής συσκευής με την εισπνοή, συνιστάται να λαμβάνετε το SALENGA δια μέσου ενός αεροθαλάμου).

ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ

Η συσκευή θα πρέπει να καθαρίζεται τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα.

1. Βγάλτε το κάλυμμα του επιστομίου.
2. Μην αφαιρέσετε το κάνιστρο από την πλαστική θήκη.
3. Καθαρίστε εσωτερικά και εξωτερικά το επιστόμιο με ένα στεγνό πανί ή ύφασμα.
4. Τοποθετήστε στη θέση του το κάλυμμα του επιστομίου.

Το δοχείο αλουμινίου δεν πρέπει να μπαίνει σε νερό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
16° χλμ. Αθηνών-Λαμίας, 145 64, Κηφισιά, Ελλάδα
Τηλ.: 210 6254630
Fax: 210 6202305
Email: bennett@bennett.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

22940/15/15-03-2017

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Μαΐου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Μαρτίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2022