

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIVAIRE 200 micrograme/6 micrograme/doză, soluție de inhalat presurizată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză măsurată (eliberată din inhalator) conține:
dipropionat de beclometazonă 200 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme.
Aceasta este echivalentă cu o doză administrată (eliberată din piesa bucală) de dipropionat de beclometazonă 177,7 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5,0 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține alcool (etanol) 8,9 mg per doză (eliberată din inhalator).

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat presurizată.
Soluție incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

VIVAIRE este indicat în tratamentul de fond al astmului bronșic, atunci când utilizarea unui medicament combinat (corticosteroid cu administrare inhalatorie și agonist beta₂-adrenergic cu durată lungă de acțiune) este adecvată la:

- pacienți a căror patologie nu este suficient controlată prin tratamentul cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie și agonist beta₂ adrenergic cu durată scurtă de acțiune administrat „la nevoie” sau
- pacienți a căror patologie este controlată adecvat prin tratamentul cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie și agonist beta₂-adrenergic cu durată lungă de acțiune.

VIVAIRE este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

VIVAIRE nu este destinat ca tratament de primă intenție în astmul bronșic. Dozajul substanțelor active din VIVAIRE este individual și trebuie reglat în funcție de severitatea bolii. Acest lucru trebuie luat în considerare nu numai atunci când se inițiază tratamentul cu medicamente care conțin o combinație, dar și atunci când este ajustată doza. În cazul în care un pacient necesită o altă combinație a dozelor, diferită de cea disponibilă în inhalator, trebuie să i se prescrie doze adecvate de beta₂-agoniști și/sau corticosteroizi în inhalatoare separate.

Dipropionatul de beclometazonă din VIVAIRE este caracterizat prin distribuția particulelor extrafine, care determină un efect mai puternic decât formele farmaceutice cu dipropionat de beclometazonă cu distribuție de particule non-extrafine (100 micrograme de dipropionat de beclometazonă extrafină din VIVAIRE echivalează cu 250 micrograme de dipropionat de beclometazonă dintr-o formă farmaceutică non-extrafină). Prin urmare, doza zilnică totală de dipropionat de beclometazonă administrată prin VIVAIRE trebuie să fie mai mică decât doza zilnică de dipropionat de beclometazonă administrată printr-o formă farmaceutică non-extrafină cu dipropionat de beclometazonă.

Aceste aspecte trebuie luate în considerare în momentul în care la un pacient se trece de la administrarea unei forme farmaceutice non-extrafine cu dipropionat de beclometazonă non-extrafină la VIVAIRE; doza de dipropionat de beclometazonă trebuie să fie mai mică și va trebui ajustată, în funcție de nevoile individuale ale pacienților.

Dozele recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste:

Două puff-uri de două ori pe zi.

Doza maximă zilnică este de 4 puff-uri.

VIVAIRE 200/6 micrograme trebuie utilizat numai ca tratament de întreținere. Pentru tratamentul de ameliorare a simptomelor și întreținere este disponibilă o concentrație mai mică (VIVAIRE 100/6 micrograme).

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune pentru a-l utiliza în situațiile de urgență.

Pacienții trebuie reevaluați periodic de un medic, astfel încât doza de VIVAIRE să rămână optimă și să fie modificată numai la recomandarea medicului. Doza trebuie stabilită treptat la cea mai mică doză care asigură menținerea controlului efectiv al simptomelor. Atunci când controlul simptomelor este menținut cu ajutorul celei mai mici doze recomandate, următorul pas poate include un test de administrare a unui corticosteroid cu administrare inhalatorie în monoterapie.

VIVAIRE 200/6 micrograme nu trebuie utilizat în cazul reducerii treptei terapeutice, dar este disponibilă o concentrație mai mică de beclometazonă dipropionat în același dispozitiv (VIVAIRE 100/6 micrograme).

Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze VIVAIRE zilnic, chiar și atunci când sunt asimptomatici.

Copii și adolescenți

Dozele recomandate pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani:

VIVAIRE 200/6 micrograme nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică și renală

Nu există date privind utilizarea dipropionat de beclometazonă/formoterol la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

VIVAIRE este pentru administrare pe cale inhalatorie.

Pentru a asigura administrarea corectă a medicamentului, pacientul trebuie să fie instruit cum să folosească corect inhalatorul de către un medic sau alt profesionist din domeniul sănătății. Utilizarea corectă a inhalatorului presurizat dozat este esențială pentru succesul tratamentului. Pacientul trebuie sfătuit să citească cu atenție Prospectul pentru pacient și să urmeze instrucțiunile prezentate în acesta.

Dispozitivul inhalator VIVAIRE este prevăzut cu un indicator de doze în partea din față, care arată câte doze au mai rămas. Pentru flacoanele presurizate cu 120 doze, de fiecare dată când pacientul apasă pe recipient se eliberează un puf de medicament și indicatorul de doze scade o unitate, însă fereastra indicatorului de doze afișează numărul de pufuri rămase în inhalator exprimate în unități care scad din douăzeci în douăzeci (de exemplu, 120, 100, 80 etc.).

Indicatorul de doză emite, de asemenea, un clic la fiecare acționare, care oferă feedback acustic care arată funcționarea corectă a indicatorului. Când rămân 20 de acționări, afișajul arată numărul 20 pe un fundal jumătate roșu și jumătate alb, indicând faptul că recipientul este mai aproape de sfârșitul duratei sale de utilizare. Când au fost descarcate 120 de acționări, afișajul arată numărul 0 pe un fundal roșu.

Indicatorul de doză se va opri la „0” și nu va mai scoate sunetul de clic după ce va citi „0”.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu scape inhalatorul pe jos, deoarece acest lucru poate duce la scăderea numărului afișat de indicatorul de doză.

Testarea inhalatorului

Înainte de a utiliza inhalatorul pentru prima dată, pacientul trebuie să elibereze trei pufuri în aer, iar dacă inhalatorul nu a fost folosit timp de 14 zile sau mai mult, pacientul trebuie să elibereze un puf în aer, pentru a se asigura că inhalatorul funcționează în mod corespunzător.

După testarea inhalatorului pentru prima dată, indicatorul de doze trebuie să indice 120.

Dacă inhalatorul a fost expus la temperaturi foarte scăzute, pacienții trebuie să îl încălzească în mâini câteva minute înainte de a-l folosi. Aceștia nu trebuie să încerce niciodată să îl încălzească prin mijloace artificiale.

În timpul inhalării, de câte ori este posibil, pacientul trebuie să stea așezat sau în picioare.

Utilizarea inhalatorului:

1. Pacienții trebuie să îndepărteze capacul de protecție de pe piesa bucală și să verifice dacă aceasta este curată, fără praf și murdărie sau alte particule străine.
2. Pacienții trebuie să expire cât mai încet și mai profund cu putință.
3. Pacienții trebuie să țină inhalatorul în poziție verticală, cu corpul acestuia îndreptat în sus și să strângă buzele în jurul piesei bucale, fără a mușca piesa bucală.
4. În același timp, pacienții trebuie să inspire încet și adânc pe gură. După începerea inspirului, aceștia trebuie să apese partea superioară a inhalatorului pentru eliberarea unui puf.
5. Pacienții trebuie să își țină respirația cât mai mult timp posibil și, la final, să scoată din gură piesa bucală și să expire încet. Pacientul nu trebuie să respire în inhalator.

Pentru a inhala încă un puf, pacienții trebuie să mențină inhalatorul în poziție verticală timp de aproximativ jumătate de minut, după care se repetă pașii de la 2 până la 5.

IMPORTANT: pacienții nu trebuie să efectueze pașii de la 2 la 5 foarte repede.

După utilizare, pacienții trebuie să închidă inhalatorul cu capacul din plastic și să verifice indicatorul de doze.

Pacienții trebuie sfătuiți să obțină un inhalator nou atunci când indicatorul de doze indică numărul 20 pe un fundal jumătate roșu, jumătate alb, care avertizează pacientul că recipientul se apropie de sfârșitul duratei sale de viață. Aceștia trebuie să înceteze folosirea inhalatorului atunci când indicatorul de doze indică 0 pe un fundal roșu, deoarece numărul de pufuri rămase în inhalator este posibil să nu fie suficient pentru a elibera o doză completă și să înceapă să utilizeze un nou inhalator.

Dacă după inhalare apare ceață, fie din inhalator, fie din părțile laterale ale gurii, procedura trebuie repetată de la pasul 2.

În cazul pacienților care folosesc mâinile cu dificultate, este mai ușor să țină inhalatorul cu ambele mâini. Prin urmare, degetele arătătoare trebuie plasate în partea de sus a recipientului inhalator iar ambele degete mari la baza inhalatorului.

Pacienții trebuie să-și clătească gura sau să facă gargară cu apă sau să se spele pe dinți după inhalare (vezi pct. 4.4).

Recipientul conține un lichid presurizat. Pacienții trebuie sfătuiți să nu expună recipientul la temperaturi peste 50°C și să nu îl perforzeze.

Curățarea

Pacienți trebuie sfătuiți să citească cu atenție Prospectul pentru pacient pentru instrucțiuni privind curățarea. Pentru curățarea obișnuită a inhalatorului, pacienții trebuie să îndepărteze capacul protector de pe piesa bucală și să curețe interiorul și exteriorul piesei bucale cu o compresă uscată. **Aceștia nu trebuie să scoată flaconul din dispozitivul de inhalat și nu trebuie să utilizeze apă sau alte lichide pentru a curăța piesa bucală.**

Pacienții care au dificultăți în a sincroniza inhalarea aerosolilor cu inspirul pot să utilizeze un dispozitiv de tip spacer AeroChamber Plus. Pacienții trebuie instruiți de către medicul curant, farmacist sau asistenta medicală cum să utilizeze în mod corect inhalatorul și dispozitivul de tip spacer, iar aceștia trebuie să verifice modul în care pacienții utilizează dispozitivul pentru a asigura o eliberare optimă la nivel pulmonar a medicamentului cu administrare inhalatorie. La pacienții care utilizează AeroChamber Plus aceasta se poate realiza printr-un inspir continuu, lent și profund prin dispozitivul de tip spacer, fără nici un decalaj între apăsare și inhalare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

VIVAIRE trebuie utilizat cu precauție (care poate include și monitorizare) la pacienții cu aritmii cardiace, în special bloc atrioventricular de gradul trei și tahiaritmii, stenoză aortică subvalvulară idiopatică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă severă, hipertensiune arterială severă și anevrism.

De asemenea, este necesară precauție în tratamentul pacienților care prezintă prelungire a intervalului QTc sau la care se suspicionează prelungire a intervalului QTc, congenitală sau iatrogenă (QTc > 0,44 secunde). Formoterolul poate induce prelungirea intervalului QTc.

De asemenea, este necesară precauție atunci când VIVAIRE se administrează la pacienții cu tireotoxicoză, diabet zaharat, feocromocitom și hipokaliemie netratată.

Tratamentul cu beta₂-agoniști poate determina hipokaliemie cu posibilitate de evoluție gravă. Se recomandă precauții speciale în caz de astm bronșic sever, deoarece acest efect poate fi potențat de hipoxie. Hipokaliemia poate fi potențată și de tratamentul concomitent cu alte medicamente care pot induce hipokaliemie, cum sunt derivați xantini, corticosteroizi și diuretice (vezi pct. 4.5). De asemenea, se recomandă precauție în caz de astm bronșic instabil, când pot fi utilizate „la nevoie” mai multe bronhodilatatoare. În astfel de situații se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale potasiului.

Inhalarea formoterolului poate determina creșterea glicemiei. Prin urmare, glicemia trebuie atent monitorizată la pacienții cu diabet zaharat.

În cazul în care este planificată anestezia cu derivați halogenați, VIVAIRE nu trebuie administrat cu cel puțin 12 ore înainte de anestezie, deoarece există riscul apariției unor aritmii cardiace.

Similar celorlalte medicamente inhalatorii care conțin corticosteroizi, VIVAIRE trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tuberculoză pulmonară activă sau asimptomatică, infecții fungice sau virale ale căilor respiratorii.

Se recomandă ca tratamentul cu VIVAIRE să nu fie întrerupt brusc.

În cazul în care pacienții consideră că tratamentul nu este eficace, trebuie solicitată asistență medicală. Necesitatea utilizării unor doze mai mari de bronhodilatatoare „la nevoie” indică agravarea bolii de bază și impune reevaluarea tratamentului astmului bronșic. Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului bronșic poate pune viața pacientului în pericol, iar acesta trebuie supus unei evaluări medicale urgente. Trebuie avută în vedere necesitatea suplimentării tratamentului cu corticosteroizi, pe cale inhalatorie sau orală sau inițierea tratamentului antibiotic, în cazul în care se suspicionează o infecție.

Pacienții nu trebuie să înceapă tratamentul cu VIVAIRE în timpul unei perioade de exacerbare a bolii sau dacă au astm bronșic în curs de agravare sau cu deteriorare acută. În timpul tratamentului cu VIVAIRE pot să apară reacții adverse grave relaționate cu astmul bronșic și exacerbările acestuia. Pacienții trebuie rugați să continue tratamentul, dar să solicite asistență medicală în cazul în care simptomele rămân necontrolate sau se agravează după inițierea tratamentului cu VIVAIRE.

Similar altor medicamente administrate pe cale inhalatorie, imediat după administrare poate să apară bronhospasm paradoxal, cu accentuare a wheezing-ului și creșterea frecvenței respiratorii. Aceste simptome trebuie tratate imediat cu un bronhodilatator cu acțiune rapidă. Administrarea de VIVAIRE trebuie întreruptă imediat, pacientul trebuie evaluat de medic și, dacă este necesar, se instituie un tratament alternativ.

VIVAIRE nu trebuie utilizat ca tratament de primă intenție pentru astmul bronșic.

Pentru tratamentul crizelor de astm bronșic pacienții trebuie instruiți să aibă mereu la îndemână bronhodilatatoarele cu durată scurtă de acțiune.

Pacienților trebuie să li se reamintească să utilizeze VIVAIRE zilnic conform recomandărilor, chiar și atunci când sunt asimptomatici.

După obținerea controlului simptomelor de astm bronșic, trebuie să se ia în considerare reducerea treptată a dozei de VIVAIRE. Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe parcursul reducerii treptate a dozei. Trebuie să se utilizeze doza minimă eficace de VIVAIRE (este disponibilă o doză mai mică de VIVAIRE 100/6 micrograme) (vezi și pct 4.2).

Efecte sistemice pot să apară cu orice corticosteroid, în special, când se utilizează doze mari pentru perioade lungi de timp. Aceste efecte sunt mai puțin probabil să apară, comparativ cu administrarea orală de corticosteroizi. Posibilele efecte sistemice includ: sindrom Cushing, trăsături de tip Cushing, supresie suprarenală, scădere a densității minerale osoase, încetinire a creșterii la copii și adolescenți, cataractă și glaucom și, mai rar, o serie de efecte psihologice sau comportamentale, incluzând hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii).

De aceea, este important ca pacientul să fie reevaluat periodic, iar doza de corticosteroid cu administrare inhalatorie să fie scăzută până la doza minimă care permite controlul eficace al astmului bronșic.

Datele privind farmacocinetica după administrarea unei doze unice (vezi pct. 5.2) au demonstrat că utilizarea dipropionat de beclometazonă/formoterol prin intermediul dispozitivului tip spacer AeroChamber Plus, comparativ cu utilizarea unui inhalator standard, nu crește expunerea sistemică totală la formoterol și reduce expunerea sistemică la beclometazonă 17-monopropionat, în timp ce cantitatea de dipropionat de beclometazonă nemodificat care ajunge de la nivel pulmonar în circulația sistemică crește; cu toate acestea, deoarece expunerea sistemică totală la dipropionatul de beclometazonă și metaboliții săi activi nu se modifică, nu există o creștere a riscului de apariție a efectelor sistemice în cazul utilizării Vivaire cu ajutorul dispozitivului tip spacer, amintit.

Tratamentul prelungit cu doze mari de corticosteroizi administrați inhalator poate determina supresie suprarenală și insuficiență suprarenală acută. Pacienții cu vârsta sub 16 ani care utilizează/inhalează doze de dipropionat de beclometazonă mai mari decât cele recomandate pot fi mai expuși la acest risc. Situațiile care pot declanșa insuficiența suprarenală acută sunt traumatismele, intervențiile chirurgicale, infecțiile sau orice reducere rapidă a dozelor. Simptomele prezentate sunt în mod caracteristic nespecifice și pot include anorexie, durere abdominală, scădere ponderală, oboseală, cefalee, greață, vărsături, hipotensiune arterială, nivel scăzut de conștiență, hipoglicemie și crize convulsive. Trebuie luată în considerare administrarea sistemică suplimentară a unui corticosteroid în timpul perioadelor de stres sau în caz de intervenții chirurgicale programate.

Este necesară precauție în cazul trecerii pacienților de la un alt tratament la tratamentul cu VIVAIRE, în special în cazul în care există orice motiv de suspiciune a afectării funcției suprarenale în urma tratamentului anterior cu corticosteroizi sistemici.

Pacienții transferați de la terapia orală la cea inhalatorie cu corticosteroizi pot prezenta în continuare, pentru o perioadă considerabilă de timp, risc de afectare a rezervei corticosuprarenale. Pacienții care au necesitat tratament cu doze mari de corticosteroizi cu administrare inhalatorie pentru situații de urgență, sau care au utilizat tratament prelungit cu doze mari de corticosteroizi cu administrare inhalatorie pot prezenta, de asemenea, acest risc. Această posibilitate de afectare reziduală trebuie avută întotdeauna în vedere în situații de urgență sau programate, pentru care se anticipează un grad de stres și trebuie luat în considerare tratamentul corespunzător cu corticosteroizi. Gradul insuficienței suprarenale poate necesita sfatul unui specialist înaintea procedurilor programate.

Pacienții trebuie sfătuiți să-și clătească gura sau să facă gargară cu apă sau să se spele pe dinți după inhalarea dozei pentru a reduce la minim riscul de candidoză orofaringiană.

VIVAIRE conține alcool 9 mg (etanol) în fiecare acționare (73,8 mg). Cantitatea din doza de 73,8 mg din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 221 mg (0,28 ml) de bere sau 74 mg (0,09 ml) de vin. Această cantitate mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte notabile.

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot fi raportate atât în cazul utilizării sistemice și topice a corticosteroizilor. Dacă un pacient prezintă simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la medicul oftalmolog, pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, cum este corioretinopatia seroasă centrală (CRSC), care au fost raportate după administrarea sistemică și topică de corticosteroizi.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Dipropionatul de beclometazonă este metabolizat foarte rapid prin intermediul esterazelor.

Beclometazona este mai puțin dependentă de metabolizarea CYP3A decât alți corticosteroizi și, în general, interacțiunile sunt puțin probabile; cu toate acestea, posibilitatea de efecte sistemice în cazul utilizării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ritonavir, cobicistat) nu pot fi excluse și, prin urmare, se recomandă o monitorizare adecvată în cazul utilizării unor astfel de medicamente.

Interacțiuni farmacodinamice

Blocanții beta-adrenergici pot reduce sau anula efectul formoterolului. Prin urmare, VIVAIRE nu trebuie administrat concomitent cu beta-blocante adrenergice (care includ picături oftalmice) dacă nu există motive care impun acest lucru.

Pe de altă parte, administrarea concomitentă de medicamente beta-adrenergice poate avea efecte aditive și, prin urmare, este necesară prudență atunci când teofilina sau alte medicamente beta-adrenergice sunt prescrise concomitent cu formoterolul.

Tratamentul concomitent cu chinidină, disopiramidă, procainamidă, fenotiazine, antihistaminice, inhibitori ai monoaminooxidazei și antidepressive triciclice poate prelungi intervalul QTc și crește riscul de aritmii ventriculare.

În plus, L-dopa, L-tiroxina, oxitocina și alcoolul etilic pot afecta toleranța cardiacă la beta₂-simpatomimetice.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoaminooxidazei, inclusiv medicamente cu proprietăți asemănătoare cum sunt furazolidona și procarbazona, poate precipita reacțiile hipertensive.

Pacienții cărora li administrează concomitent anestezice de tip hidrocarburi halogenate prezintă un risc crescut de aritmii.

Tratamentul concomitent cu derivați xantinici, steroizi sau diuretice poate potența posibilul efect hipokaliemic al beta₂-agoniștilor (vezi pct. 4.4). Hipokalemia poate accentua predispoziția la aritmii cardiace a pacienților tratați cu glicozide digitale.

VIVAIRE conține o cantitate mică de alcool etilic. Există un potențial teoretic de interacțiune la pacienții deosebit de sensibili cărora li se administrează disulfiram sau metronidazol.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există experiență sau dovezi privind siguranța propulsorului HFC-134a la gravide sau la femeile care alăptează. Cu toate acestea, studiile privind efectul HFC-134a asupra funcției de reproducere și dezvoltării embriofetale la animale nu au evidențiat reacții adverse relevante clinic.

Nu există date clinice relevante privind utilizarea VIVAIRE la gravide. Studiile la animale cu dipropionat de beclometazonă și formoterol în combinație au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în urma expunerii sistemice crescute (vezi pct 5.3). Din cauza acțiunii tocolitice a medicamentelor beta₂-simpatomimetice, în ultimul trimestru de sarcină este necesară precauție. Nu se recomandă utilizarea formoterolului în timpul sarcinii și în special în ultima parte a sarcinii sau în timpul nașterii, cu excepția cazului în care nu există nicio altă alternativă (mai sigură).

VIVAIRE trebuie utilizat în sarcină numai dacă beneficiul posibil depășește posibilele riscuri.

Alăptarea

Nu există date clinice semnificative privind utilizarea VIVAIRE în timpul alăptării la om.

Deși nu sunt disponibile date din studii la animale, se poate presupune că dipropionatul de beclometazonă se excretă în lapte, similar altor corticosteroizi.

Deși nu se cunoaște dacă formoterolul se elimină în laptele uman, acesta a fost detectat în laptele mamiferelor.

Administrarea VIVAIRE la femeile care alăptează trebuie luată în considerare numai în cazul în care beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri.

Este necesară o decizie în privința întreruperii alăptării sau întreruperii/opririi tratamentului cu VIVAIRE, luând în calcul beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date la om. În studiile efectuate la șobolan, prezența dipropionatului de beclometazonă în doze mari în combinație a fost asociată cu fertilitate redusă la femele și embriotoxicitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este puțin probabil ca VIVAIRE să aibă vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Deoarece VIVAIRE conține dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol dihidrat, tipul și severitatea reacțiilor adverse asociate fiecărui component pot fi anticipate. Nu s-au înregistrat cazuri de reacții adverse suplimentare în urma administrării concomitente a celor două componente.

Reacțiile adverse asociate cu dipropionatul de beclometazonă și formoterolul administrate sub formă de combinație fixă și ca medicamente administrate individual sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse frecvente și mai puțin frecvente sunt obținute din studiile clinice la pacienții cu astm bronșic și la pacienții cu BPOC.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Infecții și infestări	Faringită, candidoză orală	Frecvente
	Gripă, infecție micotică la nivelul cavității bucale, candidoză orofaringiană, candidoză esofagiană, candidoză vulvovaginală, gastroenterită, sinuzită, rinită, pneumonie*	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Granulocitopenie	Mai puțin frecvente
	Trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Dermatită alergică	Mai puțin frecvente
	Reacții de hipersensibilitate, care includ eritem, edem la nivelul buzelor, feței, ochilor și edem faringian	Foarte rare
Tulburări endocrine	Supresie a funcției glandelor suprarenale	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie, hiperglicemie	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Neliniște	Mai puțin frecvente
	Hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie, agresivitate, modificări de comportament (mai ales la copii)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Tremor, amețeală	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Glaucom, cataractă	Foarte rare

	Vedere încețoșată (vezi și pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Otosalpingită	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații, prelungire a intervalului QT corectat, modificări ale electrocardiogramei, tahicardie, tahiaritmie, fibrilație atrială*	Mai puțin frecvente
	Extrasistole ventriculare, angină pectorală	Rare
Tulburări vasculare	Hiperemie, hiperemie facială tranzitorie	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Disfonie	Frecvente
	Tuse, tuse productivă, iritație faringiană, crize de astm bronșic, eritem faringian	Mai puțin frecvente
	Bronhospasm paradoxal	Rare
	Dispnee, exacerbare a astmului bronșic	Foarte rare
Tulburări gastrointestinale	Diaree, xerostomie, dispepsie, disfagie, senzație de arsură la nivelul buzelor, greață, disgeuzie	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, erupții cutanate tranzitorii, hiperhidroză, urticarie	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Rare
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare, mialgie	Mai puțin frecvente
	Încetinire a procesului de creștere la copii și adolescenți	Foarte rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Nefrită	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Foarte rare
Investigații diagnostice	Creștere a valorii proteinei C reactive, creștere a numărului de trombocite, creștere a concentrației acizilor grași liberi în plasmă, creștere a insulinemiei, creștere a concentrației corpurilor cetonice în sânge, scădere a valorii cortizolului în sânge*	Mai puțin frecvente
	Creștere a tensiunii arteriale	Mai puțin frecvente
	Scădere a tensiunii arteriale	Rare
	Scădere a densității osoase	Foarte rare

*Un caz de pneumonie non - grav a fost raportat la un pacient tratat cu dipropionat de beclometazonă/formoterol 100 micrograme/6 micrograme într-un studiu clinic pivot efectuat la pacienți cu BPOC. Alte reacții adverse observate cu dipropionat de beclometazonă/formoterol 100 micrograme/6 micrograme în studiile clinice efectuate la pacienți cu BPOC au fost reducerea cortizolemiei și fibrilație atrială.

Similar altor tratamente cu medicamente cu administrare inhalatorie, poate să apară bronhospasm paradoxal (vezi pct. 4.4).

Printre reacțiile adverse observate, cele asociate în mod caracteristic utilizării formoterolului sunt: hipokaliemie, cefalee, tremor, palpitații, tuse, spasme musculare și prelungire a intervalului QTc.

Reacțiile adverse asociate în mod caracteristic administrării de dipropionat de beclometazonă sunt: infecții fungice ale cavității bucale, candidoză bucală, disfonie, iritație faringiană.

Disfonia și candidoza pot fi ameliorate prin gargară sau clătirea gurii cu apă sau prin spălarea dinților după utilizarea medicamentului. Candidoza simptomatică poate fi tratată cu ajutorul terapiei topice antimicotice, continuându-se tratamentul cu VIVAIRE.

Efectele sistemice ale corticosteroizilor administrați inhalator (de exemplu dipropionat de beclometazonă) pot să apară, în special, în cazul administrării unor doze mari, prescrise pentru perioade lungi de timp; acestea pot include supresie a glandelor suprarenale, scădere a densității minerale osoase, încetinire a creșterii la copii și adolescenți, cataractă și glaucom (vezi pct 4.4).

Reacțiile de hipersensibilitate includ erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit, eritem, dar poate să apară și edem la nivelul ochilor, feței, buzelor și gâtului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Doze cumulate dipropionat de beclometazonă/formoterol 100 micrograme/6 micrograme administrate inhalator de până la 12 pulverizări (total dipropionat de beclometazonă 1200 micrograme, formoterol 72 micrograme) au fost studiate la pacienții cu astm bronșic. Tratamentele cumulative nu au determinat modificări ale semnelor vitale și nici nu s-au observat reacții adverse severe sau grave.

Dozele excesive de formoterol pot determina efecte caracteristice agoniștilor beta₂-adrenergici: greață, vărsături, cefalee, tremor, somnolență, palpitații, tahicardie, aritmii ventriculare, prelungire a intervalului QTc, acidoză metabolică, hipokaliemie, hiperglicemie.

În caz de supradozaj cu formoterol, se recomandă tratament suportiv și simptomatic. Cazurile grave trebuie spitalizate. Utilizarea blocantelor beta-adrenergice cardioselctive poate fi luată în considerare, dar numai cu maximă prudență, deoarece utilizarea blocantelor beta- adrenergice poate determina bronhospasm. Valorile kaliemiei trebuie monitorizate.

Inhalarea acută în exces față de dozele recomandate de dipropionat de beclometazonă poate determina supresia funcției suprarenaliene. În acest caz nu sunt necesare măsuri de urgență, deoarece funcția corticosuprarenală se reface în câteva zile, conform determinărilor cortizolului plasmatic. La acești pacienți tratamentul trebuie continuat utilizând o doză suficientă pentru a controla astmul bronșic.

Supradozajul cronic cu dipropionat de beclometazonă administrat inhalator: risc de supresie a funcției suprarenale (vezi pct. 4.4.). Este posibil să fie necesară monitorizarea rezervei corticosuprarenalei. Tratamentul trebuie continuat utilizând o doză suficientă pentru a controla astmul bronșic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii; adrenergice, inhalatorii, adrenergice în combinație cu corticosteroizi sau alte medicamente cu excepția anticolinergicilor.

Codul ATC: R03AK08.

Mecanisme de acțiune și efecte farmacodinamice

VIVAIRE conține dipropionat de beclometazonă și formoterol. Aceste două substanțe active au moduri de acțiune diferite. Similar celorlate combinații de corticosteroizi cu administrare inhalatorie și beta₂-agoniști, efectele aditive se pot observa în reducerea episoadelor de exacerbare ale astmului bronșic.

Dipropionat de beclometazonă

Dipropionatul de beclometazonă administrat pe cale inhalatorie în dozele recomandate are acțiune glucocorticoidă antiinflamatorie la nivel pulmonar, determinând reducerea simptomelor și exacerbării astmului bronșic, cu un număr mai mic de reacții adverse, comparativ cu administrarea sistemică de corticosteroizi.

Formoterol

Formoterolul este un agonist beta₂-adrenergic selectiv, care determină relaxarea musculaturii netede a bronhiilor la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator se instalează rapid, în decurs de 1-3 minute de la inhalare și are o durată de acțiune de 12 ore după o doză unică.

Eficacitatea clinică și siguranța pentru dipropionat de beclometazonă/formoterol

În studiile clinice la adulți, adăugarea formoterolului la dipropionatul de beclometazonă a ameliorat simptomele astmului bronșic și funcția plămânilor și a redus numărul exacerbărilor.

Într-un studiu clinic cu durata de 24 de săptămâni, efectul dipropionat de beclometazonă/formoterol 100 micrograme/6 micrograme HFC asupra funcției plămânilor a fost cel puțin egal cu efectul asocierii de dipropionat de beclometazonă și formoterol administrate individual și a depășit efectul dipropionatului de beclometazonă în monoterapie.

Eficacitatea tratamentului cu dipropionat de beclometazonă/formoterol 200 micrograme/6 micrograme HFC, 2 pufuri de două ori pe zi, a fost evaluată într-un studiu clinic de înregistrare cu durata de 12 săptămâni, care a comparat efectul asupra funcției pulmonare comparativ cu monoterapia cu dipropionat de beclometazonă la pacienții cu astm bronșic și control inadecvat cu tratamentul anterior (doză crescută de CSI sau doză medie din tratamentul combinat CSI + BADLA). Studiul a demonstrat superioritatea tratamentului cu dipropionat de beclometazonă/formoterol 200 micrograme/6 micrograme HFC comparativ cu BDP HFC în ceea ce privește modificarea față de momentul inițial a valorilor medii ale PEF matinal pre-doză (diferență medie ajustată 18,53 litri).

Într-un studiu clinic de înregistrare cu durata de 24 de săptămâni, profilul de siguranță a dipropionat de beclometazonă/formoterol 200 micrograme/6 micrograme HFC, 2 pufuri de două ori pe zi, a fost comparabil cu cel al combinației în doză fixă aprobate (fluticazonă/salmeterol 500/50, 1 puf de două ori pe zi). Nu a fost observat niciun efect clinic relevant cu dipropionat de beclometazonă/formoterol 200 micrograme/6 micrograme HFC asupra axei HPA după 6 luni de tratament. Studiul a arătat că nici dipropionat de beclometazonă/formoterol 200 micrograme/6 micrograme, nici combinația în doză fixă aprobată nu sunt superioare față de monoterapia cu dipropionat de beclometazonă extrafină (2000 micrograme/zi) asupra modificării VEMS matinal pre-doză și a procentului de zile fără simptome de astm.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea sistemică la substanțele active dipropionat de beclometazonă și formoterol din combinația fixă a fost comparată cu expunerea în cazul administrării individuale a componentelor.

În cadrul unui studiu de farmacocinetică efectuat la subiecți sănătoși la care s-a administrat o doză unică de combinație în doză fixă de dipropionat de beclometazonă/formoterol (4 pufuri a 100 micrograme /6 micrograme) sau o doză unică de dipropionat de beclometazonă CFC (4 pufuri a 250 micrograme) și formoterol HFC (4 pufuri a 6 micrograme), ASC a principalului metabolit activ al

dipropionatului de beclometazonă (beclometazonă-17- monopropionat) și concentrația sa plasmatică maximă au fost cu 35% și, respectiv 19%, mai mici în cazul combinației fixe, față de formularea CFC non-extrafină de dipropionat beclometazonă; în contrast, viteza de absorbție a fost mai rapidă (0,5 față de 2 ore) în cazul combinației fixe, față de formularea CFC non-extrafină de dipropionat de beclometazonă.

În cazul formoterolului, concentrația plasmatică maximă după administrarea combinației fixe a fost similară cu cea observată după administrarea individuală, iar expunerea sistemică a fost ușor mai mare după administrarea combinației fixe, comparativ cu combinația provizorie.

Nu s-au evidențiat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice (sistemice) între dipropionatul de beclometazonă și formoterol.

Un studiu de farmacocinetică efectuat la voluntari sănătoși, cu blocaj prin cărbune activat, a demonstrat că biodisponibilitatea pulmonară a beclometazonă-17-monopropionat din dipropionat de beclometazonă/formoterol 200 micrograme/6 micrograme este direct proporțională cu doza, față de formulația 100 micrograme/6 micrograme, numai pentru ASC (raportul mediu între valorile biodisponibilității sistemice pentru formulațiile 200 micrograme/6 micrograme și 100 micrograme/6 micrograme egal cu 91,63 (interval de încredere 90%: 83,79; 100,20)). Pentru formoterol fumarat, raportul mediu între valorile biodisponibilității sistemice pentru formulațiile 200 micrograme/6 micrograme și 100 micrograme/6 micrograme a fost egal cu 86,15 (interval de încredere 90%: 75,94; 97,74).

Într-un alt studiu de farmacocinetică la voluntari sănătoși, fără blocaj cu cărbune activat, expunerea sistemică la beclometazonă-17-monopropionat din dipropionat de beclometazonă/formoterol 200 micrograme/6 micrograme s-a dovedit a fi direct proporțională cu doza față de formulația 100 micrograme/6 micrograme (raportul mediu între valorile biodisponibilității sistemice pentru formulațiile 200 micrograme/6 micrograme și 100 micrograme/6 micrograme egal cu 89,2 (interval de încredere 90%: 79,8; 99,7)). Expunerea sistemică totală la formoterol fumarat a rămas nemodificată; (raportul mediu între valorile biodisponibilității sistemice pentru formulațiile 200 micrograme/6 micrograme și 100 micrograme/6 micrograme egal cu 102,2 (interval de încredere 90%: 90,4; 115,5)).

Utilizarea dipropionat de beclometazonă/formoterol 200 micrograme/6 micrograme cu dispozitivul de tip spacer AeroChamber Plus a determinat creșterea transportului la nivel pulmonar a metabolitului activ al dipropionatului de beclometazonă, beclometazonă-17- monopropionat și formoterol la voluntari sănătoși cu 25% și, respectiv, 32%, în timp ce expunerea sistemică totală a fost ușor redusă pentru beclometazonă-17-monopropionat (cu 17%) și formoterol (cu 17%) și a crescut pentru dipropionatul de beclometazonă în formă nemodificată (cu 54%).

Dipropionat de beclometazonă

Dipropionatul de beclometazonă este un pro-medicament cu afinitate mică de legare de receptorii glucocorticoizilor, care este hidrolizat prin intermediul esterazelor la un metabolit activ beclometazonă-17-monopropionat, care are o activitate antiinflamatorie locală mai puternică, comparativ cu promedicamentul dipropionat de beclometazonă.

Absorbție, distribuție și metabolizare

Dipropionatul de beclometazonă inhalat este rapid absorbit prin plămâni; dar, înainte de absorbție, are loc o transformare masivă în metabolitul său activ beclometazonă-17-monopropionat, prin intermediul esterazelor prezente în majoritatea țesuturilor. Biodisponibilitatea sistemică a metabolitului activ provine din plămâni (36%) și din absorbția gastro-intestinală a dozei înghițite. Cu toate acestea, biodisponibilitatea dipropionatului de beclometazonă administrat pe cale orală este neglijabilă, conversia presistemică la beclometazonă-17-monopropionat determinând absorbția a 41% din doză sub formă de metabolit activ.

Există o creștere aproximativ liniară a expunerii sistemice, odată cu creșterea dozei inhalate.

Biodisponibilitatea absolută după inhalare este de aproximativ 2% și 62% din doza nominală de dipropionat de beclometazonă nemodificat și, respectiv beclometazonă-17-monopropionat.

După administrarea intravenoasă, distribuția dipropionatului de beclometazonă și a metabolitului său activ este caracterizată printr-un clearance plasmatic mare (150 și, respectiv 120 l/oră), cu un volum mic de distribuție la starea de echilibru pentru dipropionatul de beclometazonă (20 l) și o distribuție mai mare la nivelul țesuturilor pentru metabolitul său activ (424 l).

Legarea de proteinele plasmatice este moderat crescută.

Eliminare

Excreția prin materiile fecale este principala cale de eliminare a dipropionatului de beclometazonă, în principal sub formă de metaboliți polari. Excreția renală a dipropionatului de beclometazonă și a metaboliților săi este neglijabilă. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 0,5 ore și 2,7 ore pentru dipropionatul de beclometazonă și, respectiv beclometazonă-17-monopropionat.

Grupe speciale de pacienți

Nu a fost studiată farmacocinetica dipropionatului de beclometazonă la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; cu toate acestea, deoarece dipropionatul de beclometazonă este metabolizat foarte rapid prin intermediul esterazelor prezente în lichidul intestinal, ser, plămâni și ficat, pentru a genera mai mulți compuși polari beclometazonă-21-monopropionat, beclometazonă-17-monopropionat și beclometazonă, nu se anticipează ca insuficiența hepatică să modifice parametrii farmacocinetici și profilul de siguranță ale dipropionatului de beclometazonă.

Deoarece dipropionatul de beclometazonă sau metaboliții săi activi nu au fost detectați în urină, nu se anticipează creșterea expunerii sistemice la pacienții cu insuficiență renală.

Formoterol

Absorbție și distribuție

După inhalare, formoterolul este absorbit atât din plămâni, cât și din tractul gastro-intestinal. Frațiunea dintr-o doză inhalată înghițită după administrare printr-un inhalator cu doză măsurată (IDM) poate varia între 60% și 90%. Cel puțin 65% din fracțiunea înghițită este absorbită din tractul gastro-intestinal. Concentrația plasmatică maximă de substanță activă nemodificată se atinge în interval de 0,5 la 1 oră de la administrarea orală. Legarea de proteinele plasmatice a formoterolului este de 61-64%, din care 34% se leagă de albumină. Nu s-a observat saturarea legării de proteine în intervalul de concentrații plasmatice obținute la doze terapeutice. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea orală este de 2-3 ore. Absorbția formoterolului este liniară după inhalarea a 12 până la 96 micrograme de fumarat de formoterol.

Metabolizare

Formoterolul este metabolizat în proporție mare, iar calea principală implică conjugarea directă la gruparea hidroxil fenolic. Metabolitul glucuroconjugat este inactiv. A doua cale majoră de metabolizare implică O-demetilarea urmată de conjugarea grupării 2'-hidroxil fenolic. În procesul de O-demetilare a formoterolului sunt implicate izoenzimele CYP2D6, CYP2C19 și CYP2C9 ale citocromului P450. Ficatul pare a fi principalul loc de metabolizare. Formoterolul nu inhibă izoenzimele citocromului P450 la concentrații terapeutice relevante.

Eliminare

Excreția urinară cumulată de formoterol după o administrare unică dintr-un inhalator cu pulbere crește liniar pentru dozele cuprinse între 12 - 96 micrograme. În medie, 8% și 25% din doză a fost eliminată sub formă de formoterol nemodificat și, respectiv total. Pe baza concentrațiilor plasmatice măsurate după inhalarea unei doze unice de 120 micrograme de către 12 subiecți sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost stabilit la 10 ore. Enantiomerii (R,R)- și (S,S)- reprezintă

aproximativ 40% și, respectiv 60% din substanța activă nemodificată eliminată prin urină. Proportionalitatea relativă a celor doi enantiomeri a rămas constantă în intervalul de doze studiat și nu au existat dovezi privind acumularea relativă a unuia sau altuia dintre enantiomeri după administrarea de doze repetate.

După administrarea orală (40 până la 80 micrograme), 6% până la 10% din doză a fost detectată în urină sub formă de substanță activă nemodificată la subiecții sănătoși; până la 8% din doză a fost recuperată sub formă de glucuronoconjugat.

În total 67% din doza orală de formoterol este eliminat în urină (în principal sub formă de metaboliți), iar restul în materiile fecale. Clearance-ul renal al formoterolului este de 150 ml/min.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică/Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai formoterolului nu au fost studiați la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, cu toate acestea, deoarece formoterolul este eliminat în principal pe cale hepatică, este așteptată o expunere sistemică crescută la pacienții cu ciroză hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea dipropionatului de beclometazonă și a formoterolului administrate în combinație sau individual, observată în studiile efectuate la animale, a fost reprezentată, în principal, de efecte asociate cu activitatea farmacologică exagerată. Acestea apar ca urmare a activității imunosupresoare a dipropionatului de beclometazonă și a efectelor cardiovasculare cunoscute ale formoterolului, evidente în principal la câine. Nici creșterea toxicității, nici evenimente neașteptate nu au fost observate după administrarea combinației.

Studiile privind efectele asupra reproducerii la șobolan au evidențiat efecte dependente de doză. Combinația a fost asociată cu reducerea fertilității la femele și toxicitate embriofetală. Se cunoaște că administrarea de doze mari de corticosteroizi la animalele gestante determină anomalii ale dezvoltării fetale, inclusiv palatoskizis și încetinirea creșterii intrauterine și este posibil ca aceste efecte ale combinației dipropionat de beclometazonă/formoterol să fie induse de dipropionatul de beclometazonă. Aceste efecte au fost observate numai la expuneri sistemice crescute la metabolitul activ beclometazonă-17-monopropionat (de 200 de ori mai mare decât concentrația plasmatică estimată la pacienți). În plus, în studiile efectuate la animale, s-a observat o creștere a duratei de gestație și parturiție, efect atribuit acțiunii tocolitice cunoscute a beta₂- simpatomimeticelelor.

Aceste efecte au fost observate în cazurile în care concentrațiile plasmatice de formoterol erau mai mici decât valorile estimate la pacienții tratați cu dipropionat de beclometazonă/formoterol.

Studiile privind genotoxicitatea efectuate cu dipropionat de beclometazonă/formoterol în combinație nu indică un potențial mutagenic. Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea utilizând combinația propusă. Cu toate acestea, datele provenite din studiile la animale raportate pentru componentele individuale nu sugerează niciun risc posibil de carcinogenitate la om.

Datele preclinice referitoare la propulsorul HFC-134a, fără CFC, nu relevă niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogen și toxicitate asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol

Apă pentru preparate injectabile

Acid maleic
Norfluran (HFC-134a)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

21 de luni.

Termen de valabilitate înainte de deschidere: 18 luni

Termen de valabilitate după prima deschidere: 3 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Ambalaj unic cu 120 de doze:

Înainte de livrarea către pacient:

Inhalatorul trebuie păstrat la frigider (la 2-8°C), în poziție verticală, timp de maxim 18 luni.

După eliberarea din farmacie:

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C; a se păstra timp de maximum 3 luni.

Recipientul conține un lichid sub presiune. Nu expuneți la temperaturi mai mari de 50°C. Nu perforați recipientul.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

VIVAIRE este conținut într-un recipient din aluminiu tratat prin polimerizare cu fluorocarbon (FCP), închis cu valvă dozatoare. Recipientul este introdus într-un dispozitiv de administrare din plastic de culoare albă, prevăzut cu capac pentru protecția prafului de culoare verde. Dispozitivul de administrare este prevăzut cu un indicator de doze integrat, care numără cu precizie fiecare acționare și afișează fiecare a 20-a acționare.

Mărimi de ambalaj:

1 recipient presurizat care eliberează 120 de doze, echivalent cu 9,3 g soluție de inhalat.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pentru farmacii:

Marcați pe ambalaj data eliberării către pacient.

Asigurați-vă că există o perioadă de cel puțin 3 luni între data eliberării și data de expirare marcată pe ambalaj.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15704/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: noiembrie 2024.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025