

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Miflonide Breezhaler 200 microgrammi, polvere per inalazione, capsule rigide

Miflonide Breezhaler 400 microgrammi, polvere per inalazione, capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula da 200 microgrammi contiene 230 microgrammi di budesonide e rilascia 200 microgrammi di budesonide a livello del boccaglio dell'inalatore quando utilizzata unitamente all'inalatore Miflonide Breezhaler nella somministrazione del prodotto.

Ciascuna capsula da 400 microgrammi contiene 460 microgrammi di budesonide e rilascia 400 microgrammi di budesonide a livello del boccaglio dell'inalatore quando utilizzata unitamente all'inalatore Miflonide Breezhaler nella somministrazione del prodotto.

Eccipienti con effetti noti:

Le capsule da 200 microgrammi contengono 24,77 mg di lattosio monoidrato.

Le capsule da 400 microgrammi contengono 24,54 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida.

La capsula da 200 microgrammi è metà di colore rosa chiaro opaco e metà trasparente con stampato il logo/BUDE 200.

La capsula da 400 microgrammi è metà di colore rosa opaco e metà trasparente con stampato il logo/BUDE 400.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Miflonide Breezhaler è indicato nei pazienti asmatici per il controllo antinfiammatorio a lungo termine dell'asma persistente, compresa la profilassi delle riacutizzazioni asmatiche acute.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia deve essere adattata individualmente alla dose più bassa sufficiente per il controllo dell'asma. Nel passaggio dall'impiego di un inalatore ad un altro, la posologia deve essere adattata individualmente. Dopo l'assunzione del medicinale si raccomanda di effettuare sciacqui del cavo orale con acqua per evitare la comparsa di raucedine, irritazione della gola e infezioni da *Candida* a livello della bocca e della gola e possibilmente ridurre il rischio di effetti sistemici. Si raccomanda di non ingerire l'acqua dopo gli sciacqui. I pazienti devono essere istruiti sul fatto che le capsule sono solo per uso inalatorio e non devono essere ingerite (vedere paragrafo 4.4). Il contenuto della capsula deve essere inalato mediante l'utilizzo di uno speciale inalatore denominato Miflonide Breezhaler.

La dose minima di una capsula singola è 200 microgrammi. Se è richiesta una dose singola inferiore a 200 microgrammi, questo medicinale non può essere utilizzato.

Miflonide Breezhaler è controindicato nei bambini di età inferiore a 6 anni (vedere paragrafo 4.3).

## **Adulti**

Il trattamento degli adulti con asma lieve può essere iniziato alla dose minima efficace di 200 microgrammi una volta al giorno.

La dose giornaliera raccomandata è 200 – 1600 microgrammi, suddivisa in 2 somministrazioni. La dose di mantenimento deve essere adattata alla dose più bassa sufficiente per il controllo dell'asma. I pazienti devono essere istruiti sull'uso corretto dell'inalatore Miflonide Breezhaler, conformemente a quanto riportato nel foglio illustrativo per assicurarsi che il medicinale raggiunga le aree bersaglio a livello dei polmoni.

## **Popolazioni speciali**

### **Popolazione pediatrica (6 anni di età e superiore):**

A seguito della mancanza di esperienza clinica nei bambini di età inferiore a 6 anni, Miflonide Breezhaler non deve essere usato in questo gruppo di pazienti.

Il trattamento di bambini con asma lieve può essere iniziato con 200 microgrammi una volta al giorno. La dose usuale raccomandata è 200-400 microgrammi suddivisi in 2 somministrazioni giornaliere. Nei casi di asma grave possono essere necessarie dosi giornaliere fino a 800 microgrammi, suddivise in più somministrazioni.

La dose di mantenimento deve essere titolata alla dose minima alla quale è mantenuto il controllo efficace dell'asma.

### **Pazienti in trattamento con glucocorticosteroidi orali**

Miflonide Breezhaler può consentire la sostituzione o la riduzione significativa della dose di glucocorticosteroidi orali, pur mantenendo il controllo dell'asma. Durante il passaggio dagli steroidi orali a Miflonide Breezhaler, il paziente deve essere in una fase relativamente stabile. Per circa 10 giorni deve essere somministrata una dose elevata di budesonide in associazione allo steroide orale precedentemente usato. In seguito, la dose dello steroide orale deve essere gradualmente ridotta al livello più basso possibile (per esempio di 2,5 mg di prednisolone, o equivalente, ogni mese). In molti casi è possibile sostituire completamente lo steroide orale con Miflonide Breezhaler. Per ulteriori informazioni sulla sospensione dei corticosteroidi, vedere paragrafo 4.4.

### **Pazienti con insufficienza renale**

Non ci sono dati che suggeriscano un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. In base ai dati di farmacocinetica con budesonide orale è improbabile che l'esposizione sistemica al farmaco sia alterata a livelli clinicamente significativi in questi pazienti (vedere paragrafo 5).

### **Pazienti con insufficienza epatica**

Non ci sono dati che suggeriscano un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica. Tuttavia, poiché la budesonide è eliminata prevalentemente mediante il metabolismo epatico, si deve prestare cautela nell'uso di Miflonide Breezhaler in pazienti con grave insufficienza epatica. In base ai dati di farmacocinetica con budesonide orale è improbabile che i pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata abbiano un'alterazione dell'esposizione al farmaco clinicamente significativa (vedere paragrafo 5).

### **Anziani (età superiore a 65 anni)**

Non c'è alcuna evidenza che suggerisca che i pazienti di età superiore a 65 anni richiedano un dosaggio diverso da quello utilizzato nei pazienti adulti più giovani.

Per le istruzioni sull'uso del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Non somministrare ai bambini di età inferiore a 6 anni.

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. L'uso è controindicato in pazienti con tubercolosi polmonare attiva.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### **Natura profilattica della terapia**

I pazienti devono essere a conoscenza della natura profilattica della terapia a base di budesonide per via inalatoria, nonché della necessità di assumere il medicinale regolarmente ogni giorno, anche qualora non si manifestassero sintomi, per ottenere un adeguato controllo dell'asma. La budesonide non attenua il broncospasmo acuto e non è indicata nel trattamento primario dello stato asmatico o di altri episodi asmatici acuti.

### **Condizioni concomitanti**

È necessaria particolare cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare quiescente e nei pazienti con infezioni micotiche o virali delle vie respiratorie. Quando sono trattati con Miflonide Breezhaler come terapia di mantenimento nell'asma, questi pazienti devono essere monitorati.

È necessaria cautela nel trattamento di pazienti con patologie polmonari quali bronchiectasie e pneumoconiosi a causa della possibilità di infezioni micotiche.

### **Riacutizzazioni asmatiche**

Le riacutizzazioni asmatiche possono rendere necessario un incremento della dose di budesonide o un trattamento addizionale di breve durata con corticosteroidi orali e/o antibiotico nel caso di una infezione concomitante. Budesonide non deve essere usata per il sollievo rapido di episodi asmatici acuti, per i quali è necessario un broncodilatatore per inalazione ad azione rapida.

### **Broncospasmo paradossico**

Come per altre terapie inalatorie, in rare occasioni dopo la somministrazione può verificarsi broncospasmo paradossico con un aumento immediato dell'affanno. Se questo si verifica, il trattamento inalatorio con budesonide deve essere sospeso immediatamente, il paziente deve essere esaminato e se necessario deve essere istituita una terapia alternativa.

Si deve raccomandare ai pazienti di contattare il medico nel caso di un peggioramento dell'asma (che può manifestarsi con l'aumento della frequenza di assunzione del broncodilatatore a rapida azione o con il peggioramento dei sintomi respiratori). Il paziente deve essere rivalutato e deve essere presa in considerazione la necessità di un aumento della terapia con antinfiammatori, mediante l'aumento della dose di corticosteroidi per somministrazione inalatoria od orale.

### **Effetti sistemici**

Si possono manifestare effetti sistemici associati alla terapia con corticosteroidi somministrati per via inalatoria, in particolare qualora la terapia prescritta preveda un prolungato periodo di trattamento con dosi elevate. La probabilità che si manifestino questi effetti sistemici è molto inferiore con la terapia per via inalatoria rispetto alla terapia con corticosteroidi orali. Gli eventuali effetti sistemici che possono verificarsi comprendono: iperadrenocorticismo/sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione surrenale, rallentamento della crescita in bambini e adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali che comprendono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansietà, depressione o aggressività (in modo particolare nei bambini). È pertanto importante che la dose di corticosteroidi somministrata per via inalatoria sia titolata alla dose più bassa sufficiente per il controllo dell'asma.

La ridotta funzionalità epatica influisce sull'eliminazione dei corticosteroidi, diminuendo la velocità di eliminazione e aumentando l'esposizione sistemica. Si deve essere consapevoli di possibili effetti sistemici indesiderati.

### **Effetto sulla crescita**

Si raccomanda di controllare regolarmente l'altezza dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria. Qualora la crescita risultasse rallentata, la terapia deve essere rivalutata al fine di ridurre, se possibile, la dose inalata di corticosteroidi alla dose più bassa sufficiente per il controllo dell'asma. Devono essere attentamente valutati i benefici della terapia con corticosteroidi e i possibili rischi di soppressione della crescita. Inoltre si deve prendere in considerazione l'eventualità di indirizzare il paziente da uno specialista pneumologo pediatrico. Non si conoscono gli effetti a lungo termine di questo rallentamento nella crescita associato ai corticosteroidi per via inalatoria, né l'influenza sull'altezza finale dell'adulto. Il potenziale recupero della crescita dopo interruzione del trattamento con corticosteroidi per via inalatoria orale

non è stato adeguatamente studiato.

### **Trattamenti concomitanti**

Deve essere evitato l'uso concomitante con itraconazolo, ketoconazolo e ritonavir o altri potenti inibitori dell'enzima CYP3A4 (per esempio diversi antimicotici azoici, inibitori della proteasi HIV e antibiotici macrolidi) (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento prolungato con elevate dosi di corticosteroidi inalatori, in particolare a dosaggi più elevati di quelli raccomandati, può determinare una soppressione dell'attività delle ghiandole surrenali clinicamente significativa. Questi pazienti possono manifestare segni e sintomi di insufficienza adrenergica quando sottoposti a grave stress. In caso di periodi di stress o di intervento chirurgico d'elezione si deve prendere in considerazione la necessità di istituire una terapia addizionale con corticosteroidi sistemici.

Nel passare dalla terapia corticosteroidica sistemica a quella inalatoria e in quei pazienti sottoposti a trattamento prolungato con alte dosi di corticosteroidi, l'attività delle ghiandole surrenali deve essere monitorata regolarmente in quanto viene ridotta la dose sistemica di corticosteroidi. Durante la terapia con corticosteroidi per via inalatoria può verificarsi candidosi orale. Questa infezione può richiedere il trattamento con un'appropriata terapia antifungina e in alcuni pazienti può essere necessario interrompere il trattamento (vedere anche il paragrafo 4.2).

### **Eccipienti**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **Precauzioni d'impiego**

#### **Pazienti che iniziano il trattamento con steroidi**

L'effetto terapeutico viene generalmente raggiunto entro 10 giorni. I pazienti che presentano un'eccessiva secrezione mucosa bronchiale possono essere trattati inizialmente con una breve terapia addizionale (di circa 2 settimane) a base di corticosteroidi.

#### **Pazienti steroido-dipendenti**

Il passaggio dalla terapia con corticosteroidi orali a quella con Miflonide Breezhaler deve avvenire in una fase di relativa stabilità dell'asma. Per circa 10 giorni deve essere somministrata una dose elevata di budesonide in associazione con il corticosteroido orale precedentemente usato, dopodiché si deve ridurre gradualmente la dose orale (per esempio, diminuendo di circa 2,5 mg al mese la dose di prednisolone o del medicinale equivalente) fino a raggiungere il più basso dosaggio possibile. In molti casi, è possibile sostituire completamente lo steroide orale con Miflonide Breezhaler.

Nel passare dalla terapia orale con corticosteroidi alla terapia con Miflonide Breezhaler, in un certo numero di pazienti potrà verificarsi una diminuzione degli effetti sistemici steroidei. Possono nuovamente comparire i precedenti disturbi allergici, quali rinite ed eczema, nonché letargia, dolori muscolari ed articolari, talvolta nausea e vomito. In questi casi può essere necessario il supporto del medico al fine di incoraggiare i pazienti nel continuare la terapia con Miflonide Breezhaler e interrompere la terapia orale con steroidi, a meno che questo non sia giustificato dal punto di vista medico.

Le reazioni allergiche devono essere trattate con antiistaminici e/o preparazioni topiche, comprese quelle a base di corticosteroidi. Può anche essere giustificato aumentare temporaneamente la dose orale di steroidi.

Il trattamento integrativo con corticosteroidi sistemici o quello con budesonide non deve essere interrotto improvvisamente.

È necessario prestare particolare attenzione durante i primi mesi in cui viene operata la sostituzione dei corticosteroidi sistemici con la budesonide, al fine di garantire che le riserve surrenali del paziente siano sempre in grado di affrontare specifiche situazioni critiche quali traumi, interventi

chirurgici o infezioni gravi.

#### **Via di somministrazione non corretta**

Ci sono state segnalazioni di pazienti che hanno erroneamente ingerito le capsule di Miflonide Breezhaler invece di inserire le capsule nell'inalatore. La maggioranza di queste ingestioni non sono state associate a effetti indesiderati. Gli operatori sanitari devono istruire il paziente sull'uso corretto di Miflonide Breezhaler (vedere paragrafo 4.2). Se dopo la prescrizione di Miflonide Breezhaler il paziente non mostra un miglioramento della respirazione, l'operatore sanitario deve chiedere al paziente come sta utilizzando Miflonide Breezhaler.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### **Inibitori del CYP3A4**

La principale via di metabolizzazione della budesonide, che determina anche l'elevato metabolismo di primo passaggio, è catalizzata dal CYP3A4. La contemporanea somministrazione di inibitori noti del CYP3A4 (es. itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, saquinovir, nelfinavir, amiodarone, claritromicina, telitromicina ed eritromicina) può aumentare considerevolmente l'esposizione sistemica alla budesonide (vedere paragrafo 4.4). Deve essere evitato l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4. Se questo non è possibile l'intervallo tra le somministrazioni dei due farmaci che interagiscono deve essere il più lungo possibile e deve essere monitorata la funzione della corteccia surrenalica. Si può inoltre considerare una riduzione della dose di budesonide. Dati limitati su questa interazione indicano che con dosi elevate di budesonide per inalazione possono verificarsi aumenti notevoli (in media di quattro volte) dei livelli plasmatici se l'itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, è somministrato in concomitanza alla budesonide per via inalatoria (dose singola da 1000 µg)

#### **Induttori del CYP3A4**

La somministrazione concomitante di potenti induttori del CYP3A4 (per esempio la rifampicina) aumenta il metabolismo della budesonide e diminuisce l'esposizione sistemica alla stessa (vedere paragrafo 5.2). Non è noto se l'esposizione polmonare ne sia influenzata.

Nelle donne trattate anche con estrogeni e contraccettivi steroidei sono stati osservati elevate concentrazioni plasmatiche e effetti aumentati dei corticosteroidi, ma non si è osservato alcun effetto con la budesonide e l'assunzione contemporanea di contraccettivi orali combinati a basso dosaggio.

Poichè la funzionalità surrenalica può essere soppressa, il test di stimolazione con ACTH per diagnosticare un'insufficienza della ghiandola pituitaria può dare risultati falsi (valori bassi).

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati su circa 2000 gravidanze in pazienti esposte indicano che non vi è un aumento del rischio di teratogenicità associato all'uso di budesonide per via inalatoria. In studi su animali i glucocorticoidi hanno indotto malformazioni (vedere il paragrafo 5.3). Ciò non sembra rilevante per l'uomo alle dosi raccomandate per via inalatoria.

Studi su animali, a esposizioni inferiori all'intervallo di dosi teratogene, hanno anche evidenziato un effetto dell'eccesso di glucocorticoidi in età prenatale nell'aumentato rischio di ritardo di crescita intrauterina, di disturbi cardiovascolari nell'adulto e di modifiche permanenti della densità dei recettori glucocorticoidi, del turnover dei neurotrasmettitori e del comportamento.

La somministrazione del medicinale durante la gravidanza deve essere evitata a meno che i benefici attesi non siano superiori ai potenziali rischi. Qualora il trattamento con corticosteroidi durante la gravidanza fosse inevitabile, sono da preferire i corticosteroidi per via inalatoria in quanto a dosi antiasmatiche equipotenti manifestano un effetto sistemico inferiore a quello esercitato dai corticosteroidi orali. Deve essere utilizzata la dose efficace più bassa di budesonide necessaria per il mantenimento di un controllo adeguato dell'asma.

#### Allattamento

La budesonide è escreta nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di budesonide, non si prevedono effetti sul lattante. La budesonide può essere usata durante l'allattamento.

La terapia di mantenimento con budesonide per inalazione (200 o 400 microgrammi due volte al giorno) nelle madri asmatiche che allattano ha come conseguenza una trascurabile esposizione sistemica alla budesonide del bambino allattato.

In uno studio di farmacocinetica, per entrambe le dosi è stata calcolata per il lattante una dose giornaliera pari allo 0,3% della dose giornaliera materna e, assumendo una completa biodisponibilità orale del lattante, la concentrazione media plasmatica di un lattante è stata calcolata essere 1/600 della concentrazione osservata nel plasma materno. Le concentrazioni di budesonide nei campioni di plasma infantile sono risultate tutte inferiori al limite di quantificazione.

Sulla base dei dati della budesonide per via inalatoria e del fatto che dopo somministrazione nasale, inalatoria, orale e rettale la budesonide mostra proprietà farmacocinetiche lineari negli intervalli di dosaggio terapeutico, si prevede che l'esposizione del lattante, alle dosi terapeutiche di budesonide, sia bassa.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Si ritiene che il verificarsi di tali effetti sia improbabile.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono raggruppate in base alla frequenza e sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ , e  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La Tabella 1 seguente contiene le reazioni avverse riportate in pazienti trattati con budesonide. È stata compilata sulla base della classificazione MedDRA.

Tabella 1

##### **Infezioni ed infestazioni**

Comune Candidosi orofaringea

##### **Disturbi del sistema immunitario**

Raro Reazioni immediate o ritardate di ipersensibilità comprendenti eruzione cutanea, dermatite di contatto, orticaria, angioedema, prurito e reazione anafilattica

##### **Patologie endocrine**

Raro Segni e sintomi degli effetti sistemici dei corticosteroidi, comprendenti soppressione dell'attività delle ghiandole surrenali, rallentamento della crescita\*, ipoadrenocorticismo, iperadrenocorticismo, sindrome di Cushing

##### **Disturbi psichiatrici**

Raro Irrequietezza, nervosismo, depressione, modifiche comportamentali (prevalentemente nei bambini)

Non nota Disturbi del sonno, ansietà, iperattività psicomotoria, aggressività

##### **Patologie dell'occhio**

Raro Glaucoma, cataratta

##### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

Comune Disfonia, tosse, raucedine, irritazione della gola

Raro Broncospasmo, incluso broncospasmo paradossale

##### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Raro Formazione di lividi

##### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Raro Diminuzione della densità minerale ossea

\* si riferisce alla popolazione pediatrica, come descritto di seguito

Nei pazienti con una nuova diagnosi di BPCO che iniziano il trattamento con corticosteroidi per inalazione, c'è un aumentato rischio di polmonite. Tuttavia, la valutazione ponderata di 8 studi clinici raggruppati che hanno coinvolto 4643 pazienti affetti da BPCO trattati con budesonide e

3643 pazienti randomizzati a trattamenti non steroidei non hanno mostrato un aumentato rischio di polmonite. I risultati dei primi 7 di questi 8 studi sono stati pubblicati come metanalisi.

### **Popolazione pediatrica**

A causa del rischio di un ritardo della crescita nella popolazione pediatrica, la crescita deve essere controllata regolarmente, come descritto nel paragrafo 4.4.

La raucedine e l'irritazione della gola sono disturbi reversibili e scompaiono dopo interruzione della terapia, riduzione della dose e/o riposo della voce.

Se si verificano infezioni orofaringee da *Candida*, si raccomanda al paziente di effettuare risciacqui del cavo orale con acqua o di pulire i denti dopo ogni somministrazione del medicinale. Nella maggior parte dei casi questa affezione risponde alla terapia topica antimicotica senza dover interrompere il trattamento con budesonide.

Così come per altre terapie inalatorie è possibile che si verifichi broncospasmo paradossale. In questo caso si deve interrompere il trattamento con budesonide e somministrare immediatamente broncodilatatori a rapida azione per via inalatoria e, se necessario, iniziare una terapia alternativa.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

## **4.9 Sovradosaggio**

La tossicità acuta della budesonide è bassa. L'inalazione di una elevata quantità di medicinale nell'arco di un breve periodo può portare ad una soppressione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Non è necessario adottare speciali misure di emergenza. Si deve continuare il trattamento con budesonide utilizzando la dose più bassa sufficiente per il controllo dell'asma.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per aerosol, glucocorticoidi.  
Codice ATC: R 03 BA 02.

La budesonide è un corticosteroide con azione locale. Come altri glucocorticoidi per inalazione, gli effetti farmacologici della budesonide si svolgono attraverso l'interazione con i recettori intracellulari dei glucocorticoidi. È inibita la produzione di molte diverse citochine, chemochine, enzimi e molecole di adesione cellulare. Il massimo beneficio del trattamento con polvere inalatoria a base di budesonide è raggiunto approssimativamente entro 10 giorni dall'inizio della terapia. La regolare somministrazione di budesonide riduce l'infiammazione cronica nei polmoni di pazienti affetti da asma. La budesonide migliora perciò la funzione polmonare e i sintomi asmatici, riduce l'iperreattività bronchiale e previene le riacutizzazioni dell'asma.

### **Popolazione pediatrica**

Pur non essendo disponibili dati specifici per Miflonide Breezhaler, i dati sulla budesonide per via inalatoria somministrata a 157 bambini di età compresa tra 5 e 16 anni utilizzando un diverso tipo di inalatore non sono stati associati a un aumento dell'incidenza di cataratta sottocapsulare posteriore.

### **Influenza sulle concentrazioni plasmatiche di cortisolo**

Gli studi sulla budesonide in volontari sani hanno mostrato effetti dose-correlati sul cortisolo plasmatico e urinario. Alle dosi raccomandate, i dati relativi a un altro medicinale per via inalatoria contenente budesonide hanno dimostrato un effetto significativamente inferiore sulla funzione surrenalica rispetto a 10 mg di prednisone, come dimostrato dal test con ACTH

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La quantità di budesonide depositata nei polmoni viene assorbita rapidamente e completamente. Dopo la somministrazione il picco di concentrazione viene raggiunto entro 5-10 minuti. Circa il 25-30 % di una singola dose si deposita nei polmoni. Solo il 10-13 % della quantità ingerita con l'inalazione di una dose è biodisponibile a causa del significativo metabolismo presistemico nel fegato.

### Distribuzione

Il legame della budesonide alle proteine plasmatiche varia dall'85 al 90% in un intervallo di concentrazione da 1 a 100 nmol/litro. La budesonide si distribuisce ampiamente nei tessuti, il volume di distribuzione della budesonide allo stato stazionario è di circa 183-301 litri.

La budesonide passa nel latte materno, con un rapporto di concentrazione tra latte e plasma di circa 0,46. La dose giornaliera stimata per un lattante è lo 0,3% della dose giornaliera materna e la concentrazione media plasmatica nei lattanti è stata stimata essere 1/600 della concentrazione osservata nel plasma materno, anche assumendo per il lattante una completa biodisponibilità orale.

### Metabolismo

La budesonide non è metabolizzata nei polmoni. Dopo l'assorbimento viene ampiamente metabolizzata a livello epatico e trasformata in diversi metaboliti (comprendenti la 6- $\beta$ -idrossibudesonide e il 16- $\alpha$ -idrossiprednisolone) dotati di bassa attività glucocorticoidea. La principale via metabolica della budesonide avviene attraverso il CYP3A4 e può essere influenzata da inibitori o induttori noti di questo enzima (vedere paragrafo 4.5).

### Eliminazione

Nei volontari sani che hanno inalato budesonide marcata (attraverso un inalatore predosato) circa il 32% della dose eliminata è stata ritrovata nelle urine ed il 15% nelle feci. Dopo l'inalazione la budesonide non è stata ritrovata nelle urine quando è stato individuato il 16- $\alpha$ -idrossiprednisolone.

La budesonide mostra una elevata clearance plasmatica (84 litri/ora) dopo iniezione endovenosa. L'emivita di eliminazione varia da circa 2,8 a 5 ore.

## Popolazioni speciali

### **Anziani**

La farmacocinetica della budesonide, quando somministrata come Miflonide Breezhaler, non è stata studiata nei pazienti anziani. Tuttavia, sulla base dei dati limitati nei pazienti di età superiore a 65 anni, non si prevede una significativa differenza nella farmacocinetica degli anziani rispetto ai giovani adulti dopo somministrazione orale e endovenosa della budesonide.

### **Pazienti pediatrici**

La farmacocinetica della budesonide quando somministrata come Miflonide Breezhaler, non è stata studiata nella popolazione pediatrica. Tuttavia, i dati con altri medicinali per inalazione a base di budesonide suggeriscono che la clearance normalizzata in base al peso corporeo nei bambini di età superiore a 3 anni sia superiore di circa il 50% rispetto agli adulti.

### **Pazienti con insufficienza epatica**

La farmacocinetica della budesonide per inalazione non è stata studiata nei pazienti con insufficienza epatica. È stato tuttavia riportato che la disponibilità sistemica della budesonide dopo somministrazione orale è stata 2,5 volte superiore nei pazienti con cirrosi rispetto ai controlli sani. È stato riportato che una lieve insufficienza epatica ha poco effetto sull'esposizione sistemica alla budesonide orale.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza



I dati preclinici degli studi di tossicità a dosi ripetute così come i dati degli studi di sensibilizzazione cutanea, di mutagenicità e di carcinogenicità condotti con budesonide non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo alle normali dosi terapeutiche.

I glucocorticosteroidi, compresa la budesonide, hanno determinato effetti teratogeni in animali, come palatoschisi e malformazioni scheletriche. Si ritiene che l'occorrenza di tali effetti non sia probabile nell'uomo se ci si attiene alle dosi terapeutiche.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato (contiene piccole quantità di proteine del latte).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC/alluminio. Ciascun blister contiene 10 capsule rigide

Confezione singola contenente 2x10 o 6x10 capsule rigide e 1 inalatore.

Confezione multipla (costituita da 2 confezioni singole da 6x10) contenente 120 capsule rigide e 2 inalatori.

Confezione multipla (costituita da 3 confezioni singole da 6x10) contenente 180 capsule rigide e 3 inalatori.

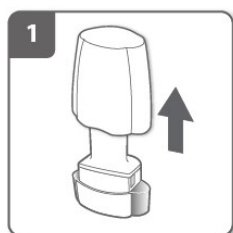
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

È importante che il paziente sappia che in casi eccezionali la capsula di gelatina può rompersi e quindi piccoli pezzi di gelatina possono raggiungere il cavo orale o la gola a seguito dell'inalazione. Comunque il paziente può essere rassicurato del fatto che la gelatina in bocca si ammorbidisce e può essere deglutita. La tendenza alla rottura delle capsule viene minimizzata evitando di perforare la capsula più di una volta.

Togliere la capsula dal blister solo immediatamente prima dell'uso.

#### Istruzioni per la manipolazione e l'uso

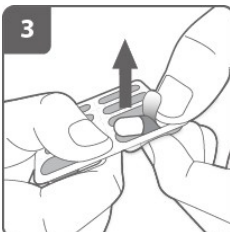


#### **Togliere il cappuccio**



### Aprire l'inalatore

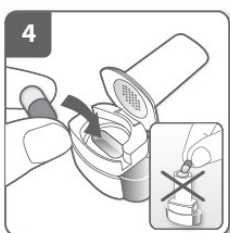
Tenere saldamente la base dell'inalatore e inclinare il boccaglio. In questo modo si apre l'inalatore.



### Preparare la capsula

**Immediatamente prima dell'uso**, con le mani asciutte, togliere una capsula dal blister.

Non ingerire la capsula.



### Inserire la capsula

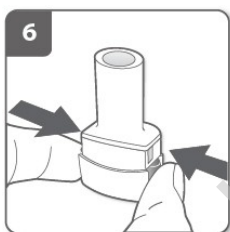
Inserire la capsula nell'alloggiamento per la capsula.

**Non inserire mai la capsula direttamente nel boccaglio.**



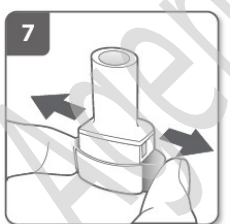
### Chiudere l'inalatore

Chiudere l'inalatore fino a sentire un "click".

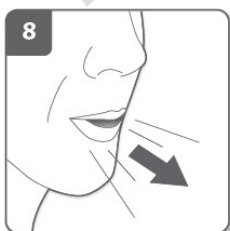


### Forare la capsula

- Tenere l'inalatore in posizione verticale, con il boccaglio diretto verso l'alto.
- Forare la capsula premendo con decisione entrambi i pulsanti laterali l'uno verso l'altro, contemporaneamente. **Eseguire questa operazione una sola volta.**
- Quando la capsula viene forata si deve sentire un "click".



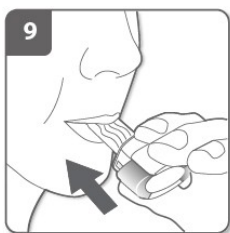
### Rilasciare completamente i pulsanti laterali



### Espirare

Prima di portare il boccaglio alla bocca espirare completamente.

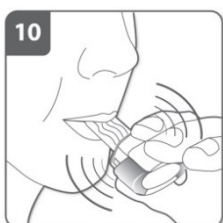
**Non soffiare nel boccaglio.**



### Inalare il medicinale

Per inalare profondamente il medicinale nelle vie aeree:

- tenere l'inalatore come mostrato nella figura. I pulsanti laterali devono trovarsi a destra e a sinistra. Non premere i pulsanti laterali;
- portare il boccaglio alla bocca e chiudere fermamente le labbra attorno al boccaglio;
- inspirare rapidamente ma in modo regolare e il più profondamente possibile.



### Nota

Quando si inspira attraverso l'inalatore, la capsula ruota su se stessa nel suo alloggiamento e si deve sentire un ronzio. Mentre il medicinale raggiunge i polmoni si può percepire un aroma dolce.

### Ulteriori informazioni

Piccoli pezzetti di capsula possono talvolta attraversare il filtro ed entrare in bocca. Se questo succede, si potrebbe sentire la presenza di questi pezzetti sulla lingua. Non è dannoso ingerire o inalare questi pezzetti. Le possibilità che la capsula si frantumi aumentano se la capsula viene accidentalmente forata più di una volta (punto 6).

### Se non si sente il ronzio della capsula

La capsula potrebbe essere incastrata nell'alloggiamento. Se questo succede:

- aprire l'inalatore e smuovere con cautela la capsula picchiettando sulla base dell'inalatore. Non premere i pulsanti laterali.
- chiudere l'inalatore e inalare nuovamente il medicinale ripetendo i punti 8 e 9.



### **Trattenere il respiro**

Dopo avere inalato il medicinale:

- trattenere il respiro per almeno 5-10 secondi o tanto a lungo quanto è possibile senza difficoltà, rimuovendo l'inalatore dalla bocca;
- respirare quindi liberamente;
- aprire l'inalatore per verificare se è rimasta della polvere nella capsula.

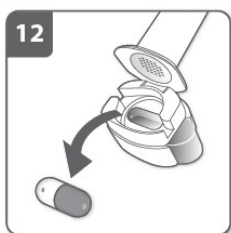
### **Se è rimasta polvere nella capsula:**

- chiudere l'inalatore;
- ripetere i punti 8, 9, 10 e 11.

La maggior parte delle persone è in grado di svuotare la capsula con una o due inalazioni.

### **Ulteriori informazioni**

Se la capsula è vuota, è stato assunto medicinale sufficiente.



- Aprire nuovamente il bocchaglio e rimuovere la capsula vuota capovolgendola fuori dall'alloggiamento. Gettare la capsula vuota nei rifiuti domestici.

Se la prescrizione richiede l'assunzione di più di una capsula, ripetere i punti 3-12 a seconda delle necessità.

### **Dopo avere terminato l'assunzione del medicinale**

- Chiudere l'inalatore e reinserire il cappuccio.

Sciacquare bene la bocca con acqua dopo avere preso il medicinale. Sputare l'acqua del risciacquo. Questo riduce il rischio di sviluppare infezioni da funghi (mughetto) nella bocca.

Non conservare le capsule di Miflonide Breezhaler all'interno dell'inalatore.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Farma S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni, 1  
I - 21040 Origgio VA

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Miflonide Breezhaler 200 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide in blister PVC/PVDC-Al

Confezione da 20 capsule con 1 inalatore: A.I.C. n. 034413435  
Confezione da 60 capsule con 1 inalatore: A.I.C. n. 034413450  
Confezione da 120 (60x2) capsule con 2 inalatori: A.I.C. n. 034413397  
Confezione da 180 (60x3) capsule con 3 inalatori: A.I.C. n. 034413411

Miflonide Breezhaler 400 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide in blister PVC/PVDC-AI

Confezione da 20 capsule con 1 inalatore: A.I.C. n. 034413447  
Confezione da 60 capsule con 1 inalatore: A.I.C. n. 034413462  
Confezione da 120 (60x2) capsule con 2 inalatori: A.I.C. n. 034413409  
Confezione da 180 (60x3) capsule con 3 inalatori: A.I.C. n. 034413423

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 09 febbraio 2000  
Data del rinnovo più recente: 24 luglio 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco