RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

MIFLO 200 mcg soluzione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni erogazione contiene 200 microgrammi di budesonide.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere par. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'asma persistente lieve, moderato e severo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia di MIFLO va adattata al singolo paziente in relazione alla gravità dell'asma ed alla fase della terapia.
Il trattamento deve essere individualizzato nei pazienti che utilizzavano un altro tipo di dispositivo inalatore e che vengono trasferiti alla terapia con MIFLO. In questi casi va tenuto conto del precedente principio attivo, regime posologico e metodo di erogazione.
Adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni: nei casi di asma severo all'inizio della terapia con corticosteroidi per via inalatoria o in corso di riduzione o sospensione della terapia corticosteroidea per via orale, la posologia consigliata è di 200 microgrammi (1 erogazione) 2-4 volte al dì. Nei periodi di asma severo la posologia giornaliera può essere aumentata fino ad un massimo di 1600 microgrammi. La dose di mantenimento è individuale e dovrebbe essere la dose minima che permetta l'assenza di sintomatologia: usualmente è sufficiente una erogazione (200 mcg) al giorno.
Bambini di età compresa fra 6 e 12 anni: in genere 200 microgrammi (una erogazione) al giorno. In caso di necessità, la posologia può essere aumentata fino a 400 mcg al giorno. Il limite di età è determinato dalla possibilità di impiegare correttamente MIFLO. La dose va ridotta a quella minima efficace per mantenere un buon controllo dell'asma.
Pazienti non trattati con corticosteroidi: l'effetto terapeutico di MIFLO si manifesta di solito entro 10 giorni dall'inizio del trattamento, tuttavia in quei pazienti in cui è presente abbondante secrezione bronchiale, tale da ostacolare la penetrazione del principio attivo nella mucosa, si consiglia di associare per un breve periodo (circa 2 settimane) un trattamento corticosteroideo orale. Inizialmente si comincia con dosaggio pieno e si riduce gradualmente fino ad effettuare il mantenimento solo con MIFLO. Le riacutizzazioni dell'asma a seguito di infezioni batteriche dovranno essere trattate con antibiotici incrementando la posologia di MIFLO.
Pazienti trattati con corticosteroidi: particolare attenzione deve essere posta nel trasferire un paziente dalla terapia corticosteroidea orale a quella con MIFLO, a causa del lento ripristino delle funzioni ipotalamiche alterate da un trattamento prolungato con corticosteroidi orali.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L’introduzione di MIFLO nella terapia dovrà avvenire in una fase relativamente stabile del paziente. MIFLO dovrà essere associato per circa 10 giorni alla terapia orale e quindi si dovrà iniziare la riduzione della dose del corticosteroide orale fino alla dose minima che in associazione con MIFLO dà una risposta stabile; in molti casi è possibile sospendere del tutto la somministrazione per via orale, mentre in alcuni casi si dovrà mantenere il trattamento con una dose minima di corticosteroidi orali. Tuttavia, nel passare dalla terapia orale a MIFLO, in qualche caso, potrà verificarsi una diminuzione dell’effetto steroideo sistemico con comparsa di sintomi quali rinite, eczema, cefalea, dolori muscolari ed articolari e, raramente, nausea e vomito. In questi casi sarà il medico a giudicare l’opportunità o meno di mantenere il paziente in terapia per via inalatoria. Il tempo necessario per recuperare la produzione fisiologica di corticosteroidi naturali può essere lungo ed in alcune condizioni, quali stress fisico per infezioni gravi, traumi e interventi chirurgici, può essere necessario associare a MIFLO un trattamento di corticosteroidi per via orale; anche nei casi di riacutizzazioni, specialmente se associate ad un aumento di viscosità e formazione di tappi di muco, può essere necessario un trattamento complementare di breve durata con steroidi orali. È essenziale che il paziente esegua correttamente le istruzioni per l’uso.

Istruzioni per l’uso

Per l’utilizzo eseguire le seguenti operazioni:

Confezione con erogatore normale

Il buon esito del trattamento dipende da un corretto uso dell’inalatore.

Prova del funzionamento dell’inalatore: prima di impiegare l’inalatore per la prima volta oppure se esso non sia stato usato per tre giorni o più, rimuovere la chiusura di protezione del boccaglio premendolo delicatamente sui lati e premere una volta nell’aria per rilasciare una erogazione in modo da assicurarsi dell’effettivo funzionamento.

Nell'uso seguire attentamente le seguenti istruzioni:

1) tenere l'erogatore tra il pollice e l'indice, con il boccaglio dalla parte inferiore;

2) togliere la chiusura di protezione;

3) effettuare una espirazione completa e quindi collocare il boccaglio tra le labbra ben chiuse;

4) inspirare a lungo e profondamente con la sola bocca, contemporaneamente premere con l'indice una sola volta.

Terminata l'inspirazione trattenere il respiro il più a lungo possibile.

Terminate le inalazioni, richiudere il boccaglio con la chiusura di protezione. Il boccaglio va sempre tenuto pulito. La pulizia va effettuata con acqua tiepida, dopo aver estratto il contenitore sotto pressione.

Nei bambini le inalazioni devono essere effettuate sotto la sorveglianza di un adulto. È utile chiudere le narici del bambino durante l’inalazione.

Confezione con dispositivo Jet

Nell'uso seguire attentamente le seguenti istruzioni:

1) JET in posizione chiusa.

2) Togliere la chiusura di protezione dal JET e tenerlo in posizione capovolta, con la bomboletta verso l’alto.

3) Effettuare un'espirazione completa e quindi collocare il boccaglio fra le labbra ben chiuse.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/11/2017

Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4) Premere con l'indice sul contenitore sotto pressione ed inspirare profondamente anche dopo pochi istanti (è possibile effettuare anche più atti respiratori attraverso il JET).
5) Terminata l'inspirazione trattenere il respiro più a lungo possibile e richiudere il JET con l'apposita chiusura di protezione.
6) Il JET deve essere tenuto pulito: la pulizia va effettuata con acqua tiepida, dopo aver estratto il contenitore sotto pressione. Lasciare asciugare completamente in un luogo caldo. Evitare un calore eccessivo.

Per minimizzare il rischio di infezioni da candida nel tratto orofaringeo, il paziente deve risciacquarsi la bocca con acqua dopo ogni inalazione (vedere anche par. 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

MIFLO non è indicato per un rapido miglioramento degli attacchi acuti d'asma ove si richiede un broncodilatatore inalatorio a breve durata d'azione.

I pazienti devono essere istruiti sul corretto uso dell'inalatore.

MIFLO costituisce un trattamento di base della malattia asmatica per cui deve essere assunto regolarmente alle dosi prescritte e finché il medico lo riterrà opportuno e non deve essere interrotto all'improvviso. In caso di ulcera a carico dell'apparato digerente si impone un'attenta sorveglianza del paziente durante tutta la durata della terapia.

Particolare attenzione deve essere posta sia nel trasferimento dei pazienti dalla terapia con corticosteroidi orali a corticosteroidi per via inalatoria sia nel loro successivo mantenimento. I pazienti devono essere in una fase relativamente stabile della malattia prima di iniziare la terapia inalatoria con corticosteroidi a dosi elevate, in aggiunta alla dose di mantenimento abituale con corticosteroidi sistemici (vedere anche la sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). Dopo circa 10 giorni si può iniziare a ridurre gradualmente la dose giornaliera del corticosteroide orale fino alla dose minima efficace. In molti casi è possibile sostituire del tutto il corticosteroide orale con quello per via inalatoria. I pazienti con alterazioni della funzionalità surrenalica potrebbero necessitare di un trattamento supplementare con corticosteroidi per via sistemica durante periodi di stress fisico.

Nel passaggio dalla terapia orale a quella con budesonide per via inalatoria possono insorgere sintomi che risultavano in precedenza soppressi dal trattamento sistemico con corticosteroidi, con manifestazioni quali rinite, eczema, cefalea, dolori muscolari ed articolari e, raramente, nausea e vomito. In questi casi sarà necessario istituire un trattamento specifico in associazione alla terapia inalatoria.

Alcuni pazienti potrebbero lamentare sintomi non specifici durante la sospensione graduale dei corticosteroidi sistemici, nonostante la funzione respiratoria sia mantenuta o anche migliorata. In questi casi i pazienti vanno incoraggiati a proseguire il trattamento con budesonide per via inalatoria e a sospendere i corticosteroidi orali salvo che non compaiano segni clinici che indichino un'insufficienza surrenalica.

I pazienti che abbiano richiesto alte dosi di corticosteroidi d'urgenza o un trattamento prolungato alle dosi piú alte consigliate di corticosteroidi

Documento reso disponibile da AIFA il 28/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

inalatori, possono anche presentare il rischio di funzione surrenale compromessa. Tali pazienti possono mostrare segni e sintomi di insufficienza surrenale quando esposti a forti stress. Si deve prendere in considerazione la necessità di un trattamento supplementare per via sistemica di corticosteroidi durante periodi di stress o in caso di interventi chirurgici di elezione.
Come con altri trattamenti per via inalatoria, dopo la somministrazione può manifestarsi broncospasmo paradosso con sibili espiratori. In questo caso, il trattamento con la budesonide per via inalatoria deve essere immediatamente interrotto, il paziente valutato e si deve istituire se necessario una terapia alternativa.
In caso di insorgenza di dispnea acuta, nonostante il trattamento con budesonide sia ben condotto, va utilizzato un broncodilatatore ad azione rapida ed il paziente va rivalutato dal punto di vista medico. Se i sintomi dell'asma non sono adeguatamente controllati da dosi massime di corticosteroidi inalatori, può essere necessario un trattamento complementare di breve durata con corticosteroidi per via sistemica.
Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con meno probabilità rispetto al trattamento con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansietà, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini). È importante, quindi che la dose dei corticosteroidi per inalazione sia la più bassa dose possibile con cui viene mantenuto il controllo effettivo dell'asma. Si sono verificati casi molto rari di crisi surrenaliche acute in ragazzi esposti a dosi più alte di quelle raccomandate (circa 1000 mcg/die) per periodi prolungati (diversi mesi o anni). I sintomi di insufficienza surrenalica inizialmente sono aspecifici ed includono anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, mal di testa, nausea, vomito; sintomi specifici in caso di trattamento con corticosteroidi inalatori comprendono ipoglicemia con riduzione dello stato di coscienza e/o convulsioni. Situazioni che potrebbero potenzialmente determinare una crisi surrenalica sono: traumi, interventi chirurgici, infezioni e rapida riduzione del dosaggio. I pazienti che ricevono dosi elevate devono essere strettamente valutati e la dose gradualmente ridotta. Il monitoraggio della riserva surrenalica può anche essere necessario.
Si raccomanda di eseguire verifiche periodiche dell'altezza dei bambini e adolescenti in trattamento di lunga durata con corticosteroidi inalatori. In caso di ritardo della crescita, la terapia va rivista allo scopo di ridurre il dosaggio del corticosteroide alla dose minima compatibile con un efficace controllo dell'asma. Va inoltre valutata l'opportunità di indirizzare il paziente presso uno specialista pneumologo pediatrico.
I pazienti in precedenza dipendenti da corticosteroidi orali possono, come risultato di in trattamento prolungato con corticosteroidi sistemici, manifestare gli effetti di un'alterata funzionalità surrenalica. Il ripristino dell'attività del surrene dopo l'interruzione della terapia con corticosteroidi

Documento reso disponibile da AIFA il 28/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

orali può essere lento e quindi i pazienti steroido-dipendenti trasferiti alla budesonide possono rimanere a rischio di alterata funzionalità surrenalica per un tempo considerevole. In questi casi è necessario il monitoraggio regolare della funzione dell'asse ipofisi-surrenalico.
Durante il trattamento con corticosteroidi inalatori può insorgere candidiasi orale. Tale infezione può richiedere un trattamento con idonea terapia antimicotica, ed in alcuni pazienti può rendersi necessaria l'interruzione del trattamento (vedere anche par. 4.2).
Al fine di ridurre il rischio di candidiasi orale e di raucedine, va consigliato ai pazienti di risciacquare il cavo orale o spazzolare i denti dopo ciascuna somministrazione del corticosteroide inalatorio.
Le esacerbazioni dei sintomi dell'asma potrebbero essere dovute a infezioni batteriche acute del tratto respiratorio. In queste circostanze è richiesta un'appropriata terapia antibiotica. In tali pazienti può essere necessario aumentare la dose della budesonide per via inalatoria e istituire un trattamento complementare di breve durata con corticosteroidi orali. Per la riduzione dei sintomi dell'asma acuto può essere necessario l'uso di un farmaco broncodilatatore a rapida azione.
È necessario porre particolare attenzione ai pazienti affetti da tubercolosi polmonare in fase attiva o quiescente ed in pazienti con infezioni micotiche, virali o di altro tipo delle vie respiratorie. Nei pazienti con un'eccessiva secrezione mucosa nel tratto respiratorio può essere necessario un trattamento complementare di breve durata con corticosteroidi orali.
La funzionalità epatica ridotta influenza l'eliminazione dei corticosteroidi, determinando una più bassa velocità di eliminazione ed una maggiore esposizione sistemica. È necessario essere consapevoli dell'insorgenza di possibili effetti indesiderati sistemici. La funzione dell'asse ipofisi-surrenalico di questi pazienti va controllato ad intervalli regolari.
Trattamenti concomitanti con ketoconazolo e itraconazolo, inibitori della proteasi HIV o con altri inibitori del CYP3A4, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possono aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi. Se questo non è possibile, l'intervallo tra i trattamenti deve essere il più lungo possibile (vedere par. 4.5).
Il prodotto contiene piccole quantità di etanolo (inferiore a 10 mg per dose) e glicerolo. Tali quantità sono trascurabili e non costituiscono un rischio per i pazienti, alle dosi terapeutiche normalmente utilizzate.

Disturbi visivi
Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nei pazienti in terapia con corticosteroidi per via orale il passaggio all'impiego del solo MIFLO per via inalatoria deve avvenire in modo graduale. Dopo stabilizzazione del paziente, si associa MIFLO e si riduce progressivamente la dose di corticosteroide orale, controllando lo stato generale del paziente ad intervalli regolari. Ciò è necessario a causa del lento ripristino della funzionalità surrenalica compromessa dall'impiego prolungato del corticosteroide orale (vedere par. 4.2).

Il metabolismo della budesonide è principalmente mediato da CYP3A4. Inibitori di questo enzima, come ad es. ketoconazolo, itraconazolo, e cobicistat, possono perciò aumentare di molto l'esposizione sistemica alla budesonide, vedi par. 4.4. Dal momento che non vi sono dati a supporto di un dosaggio consigliato, l'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi. Se questo non fosse possibile, l'intervallo tra i trattamenti deve essere il più lungo possibile e potrebbe essere presa in considerazione anche una riduzione della dose di budesonide.

Un numero limitato di dati su questa interazione per alte dosi di budesonide per via inalatoria, indicano che possono insorgere marcati aumenti di livelli plasmatici (in media 4 volte) se itraconazolo, 200mg una volta al giorno, viene somministrato in concomitanza con budesonide per via inalatoria (dose singola di 1000 µg).

Aumenti dei livelli plasmatici ed effetti potenziati di corticosteroidi sono stati osservati in donne trattate anche con estrogeni e steroidi contraccettivi, ma nessun effetto è stato osservato con budesonide e la concomitante assunzione di combinazioni a bassa dose di contraccettivi orali.

Dal momento che la funzione surrenalica può essere soppressa, un test di stimolazione con ACTH per la diagnosi dell'insufficienza ipofisaria potrebbe mostrare risultati falsati (valori bassi).

Il prodotto contiene una piccola quantità di etanolo. Esiste la teorica possibilità di un'interazione con disulfiram o metronidazolo, in soggetti particolarmente sensibili in trattamento con tali farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi nell'animale con corticosteroidi hanno evidenziato la comparsa di malformazioni.

La maggior parte dei risultati di studi epidemiologici prospettici e dati post-marketing a livello mondiale non sono stati in grado di rilevare un aumento del rischio di effetti indesiderati per il feto e per il neonato derivante dall'uso di budesonide per via inalatoria durante la gravidanza. È importante per il feto e per la madre mantenere un adeguato trattamento dell'asma durante la gravidanza.

Come per altri farmaci somministrati durante il periodo di gravidanza, il beneficio della somministrazione di budesonide per la madre deve essere soppesato coi rischi per il feto.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/11/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Deve essere utilizzata la dose minima efficace di budesonide richiesta per mantenere un adeguato controllo dell'asma.

Allattamento

La budesonide viene escreta nel latte materno.

Comunque, con le dosi terapeutiche di budesonide non sono previsti effetti collaterali nei lattanti.

Budesonide può essere usato durante l'allattamento.

Il trattamento di mantenimento con budesonide per via inalatoria (200 o 400 microgrammi due volte al dí) in donne asmatiche che allattano porta ad un'esposizione sistemica trascurabile di budesonide nei lattanti. In uno studio farmacocinetico, la dose quotidiana stimata per il neonato era dello 0,3% della dose giornaliera materna per entrambi i livelli di dose, e la concentrazione plasmatica media nei neonati era calcolata in 1/600imo delle concentrazioni osservate nel plasma materno, presumendo una biodisponibilità orale completa nel neonato.

Le concentrazioni di budesonide in campioni plasmatici del neonato erano tutte inferiori al limite di quantificazione.

Sulla base dei dati di budesonide per via inalatoria e del fatto che la budesonide mostra proprietà farmacocinetiche lineari all'interno degli intervalli di dosaggio terapeutico dopo somministrazioni nasali, inalatorie, orali e rettali, alle dosi terapeutiche di budesonide, l'esposizione che si prevede per i neonati è bassa.

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

Non influenza la capacità di guidare né l'uso di macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Tabella degli effetti indesiderati.

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito suddivisi per classificazione per sistemi ed organi e per frequenza. Le seguenti definizioni si applicano all'incidenza degli effetti indesiderati:

molto comune (≥1/10), comune (tra ≥1/100 e <1/10), non comune (tra ≥1/1000 e <1/100), raro (≥1/10000 e <1/1000), molto raro (<1/10000), non noto (la frequenza non puó essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Reazione Avversa**	**Frequenza**
Infezioni e infestazioni	Candidiasi orofaringea	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità immediata o ritardata che includono eruzione cutanea, dermatite da contatto, orticaria, angioedema e reazione anafilattica	Raro
Patologie endocrine	Segni e sintomi di effetti da corticosteroidi	Raro

Documento reso disponibile da AIFA il 28/11/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	sistemici, che includono soppressione surrenale e ritardo della crescita*	
Disturbi psichiatrici	Ansia, depressione	Non comune
	Disturbo psicotico, irrequietezza, nervosismo, cambiamenti comportamentali (prevalentemente nei bambini)	Raro
	Disturbi del sonno, iperattività psicomotoria, aggressione	Non noto
Patologie del sistema nervoso	Tremore	Non comune
	Disgeusia	Molto raro
Patologie dell'occhio	Cataratta	Non comune
	Glaucoma	Non noto
	Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, raucedine, irritazione della gola	Comune
	Broncospasmo	Raro
Patologie gastrointestinali	Disfagia	Comune
	Nausea, glossodinia, stomatite, bocca secca	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Atrofia della cute, prurito, eritema, contusione	Raro
Patologie del sistema muscolare scheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari	Non comune
	Dolore dorsale	Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Irritabilità	Raro
Esami diagnostici	Densità ossea ridotta	Molto raro

*Si riferisce alla popolazione pediatrica.

Occasionalmente, segni o sintomi di effetti indesiderati sistemici da corticosteroidi possono verificarsi con corticosteroidi per via inalatoria, presumibilmente dipendenti dalla dose, del tempo di esposizione, della concomitante e precedente esposizione a corticosteroidi e dalla sensibilità individuale.

E' presente un aumento del rischio di polmonite nei pazienti con BPCO diagnosticata di recente che iniziano il trattamento con corticosteroidi inalatori. Comunque, una stima valutata di 8 studi clinici raggruppati che coinvolgono 4643 pazienti affetti da BPCO trattati con budesonide e 3643

Documento reso disponibile da AIFA il 28/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

pazienti randomizzati a trattamenti non-CSI non ha dimostrato un aumentato rischio di polmonite. I risultati dei primi 7 di questi 8 studi sono stati pubblicati come metanalisi.

Sono stati analizzati i dati di studi clinici condotti su 13.119 pazienti trattati con budesonide per via inalatoria e 7.278 pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con budesonide per via inalatoria si è verificata ansia con una frequenza di 0,52% mentre nei pazienti trattati con placebo la frequenza è stata 0,63%; la depressione si è verificata con frequenza 0,67% nei pazienti trattati con budesonide per via inalatoria e 1,15% nei pazienti trattati con placebo.

Negli studi clinici controllati verso placebo, la cataratta è stata riportata con frequenza non comune nel gruppo placebo.

Popolazione pediatrica
A causa del rischio di ritardo della crescita nella popolazione pediatrica, la crescita deve essere monitorata come descritto nella sezione 4.4

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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse ~~"www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili"~~.

4.9 Sovradosaggio

Non si prevede che il sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi eccessive, costituisca un problema clinico.

Sintomi del sovradosaggio
La tossicità acuta della budesonide è bassa. L'uso cronico a dosi eccessive può risultare in effetti sistemici da corticosteroidi come aumentata suscettibilità alle infezioni, ipersurrenalismo o soppressione surrenalica. Può instaurarsi l'atrofia della corteccia surrenalica e la capacità di adattamento allo stress fisico può essere ridotta.
Trattamento del sovradosaggio
In caso di sovradosaggio acuto non è necessaria alcuna misura d'emergenza. Il trattamento con budesonide per via inalatoria va proseguito alle dosi raccomandate per il controllo dell'asma. La funzionalità dell'asse ipofisario-surrenalico verrà recuperata in pochi giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: altri farmaci per malattie respiratorie ostruttive, glucocorticoidi per via inalatoria, codice ATC: R03BA02

Documento reso disponibile da AIFA il 28/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La budesonide, principio attivo di MIFLO, è un corticosteroide di sintesi non alogenato per esclusivo uso topico inalatorio, con potente attività antiinfiammatoria e privo, ai dosaggi consigliati, di effetti sistemici e di azione inibente la funzionalità surrenalica.

Il miglioramento del controllo dell'asma può evidenziarsi entro 24 ore dall'inizio del trattamento, sebbene il massimo beneficio si raggiunga dopo alcune settimane di trattamento continuativo.

Il meccanismo d'azione dei corticosteroidi sull'infiammazione causata dall'asma non è completamente noto. È stato dimostrato che la budesonide possiede un'ampia gamma di effetti inibitori su vari tipi di cellule (ad es. eosinofili, macrofagi, mastcellule, linfociti e neutrofili) e mediatori (ad es. citochine, leucotrieni, eicosanoidi e istamina) coinvolti nel processo infiammatorio del tratto respiratorio di natura allergica e non allergica. Tali effetti della budesonide contribuiscono alla sua efficacia nell'asma, con il risultato di una riduzione della ipersecrezione, della iperreattività nonché dell'inibizione dell'insorgenza del broncospasmo.

Nei pazienti con iperreattività la somministrazione di budesonide riduce la reattività delle vie aeree dopo stimolazione con istamina o metacolina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Budesonide è disponibile come composto di due epimeri (22R e 22S). In studi di affinità dei recettori dei corticosteroidi, la forma 22R ha un'attività due volte maggiore dell'epimero 22S. Le due forme di budesonide non sono interconvertibili.

Assorbimento

Budesonide è un farmaco moderatamente lipofilo con una alta affinità per i recettori dei corticosteroidi, che viene rapidamente captato dalla mucosa delle vie aeree. Per applicazione inalatoria in circa 20 minuti budesonide forma esteri con gli acidi grassi intracellulari, mediante un processo di coniugazione reversibile in grado di prolungare l'attività antiinfiammatoria locale a livello del polmone.

La quantità assorbita in circolo, in parte attraverso i polmoni, in parte deglutita per via orale, variabile tra il 10 ed il 30%, viene rapidamente ed estesamente metabolizzata a livello epatico per dare metaboliti scarsamente attivi. Il legame alle proteine plasmatiche è dell'88% ed elevato è il volume di distribuzione.

Metabolismo

Budesonide è eliminata prevalentemente in forma metabolizzata. Essa è rapidamente ed estesamente metabolizzata nel fegato dal citocromo P4503A4 a due metaboliti principali. L'attività in vitro di questi due metaboliti è inferiore all'1% di quella della molecola originale. L'inattivazione metabolica a livello del polmone e del siero è marginale.

Escrezione

Budesonide viene escreta con le urine e con le feci in forma di metaboliti coniugati e non-coniugati. L'emivita di eliminazione è di circa 3 ore, per somministrazione inalatoria.

Popolazioni speciali

L'esposizione alla budesonide puo' risultare aumentata in pazienti con disfunzioni epatiche. L'emivita di eliminazione plasmatica nei bambini e' nettamente ridotta rispetto agli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 28/11/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Negli studi nell'animale, gli effetti tossici della budesonide sono stati considerati espressione di una esagerata attività farmacologica.
Non si sono osservati effetti genotossici della budesonide nei test convenzionali di genotossicità.
Negli studi di riproduzione nell'animale è stato dimostrato che i corticosteroidi, compresa la budesonide, inducono malformazioni fetali (palatoschisi, malformazioni scheletriche). È improbabile che simili effetti si manifestino nella specie umana alle dosi terapeutiche.
Studi specifici di tollerabilità per somministrazione inalatoria hanno dimostrato la buona tollerabilità locale della formulazione con il propellente HFA 134a.
Il propellente HFA 134a non ha manifestato effetti tossici a concentrazioni notevolmente superiori a quelle previste nell'uomo, somministrato per nebulizzazione in diverse specie animali esposte quotidianamente fino a due anni.
Studi nell'animale sugli effetti del propellente HFA 134a sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo embriofetale non hanno evidenziato effetti indesiderati clinicamente significativi. È pertanto improbabile che si manifestino effetti indesiderati nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

HFA 134a (norflurano),
etanolo,
glicerolo.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.
Tale periodo è da intendersi per la specialità correttamente conservata e con confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il contenitore sotto pressione non va forato, non deve essere avvicinato, anche se vuoto, a fonti di calore, non deve essere congelato e non deve essere esposto alla luce solare diretta. Non conservare al di sopra di 25° C.

6.5 Natura del contenitore

Confezione interna: contenitore sotto pressione in alluminio monoblocco, valvola a dosaggio avente funzionamento capovolto, tasto erogatore tradizionale con cappuccio di protezione oppure con dispositivo erogatore-distanziatore JET in polipropilene e cappuccio di protezione ad incastro.

Caratteristiche dell'erogatore-distanziatore JET

Il dispositivo JET è stato studiato per migliorare l'efficienza di un normale erogatore spray e per facilitare l'adesione alla terapia dei pazienti (soprattutto anziani e bambini) con scarsa dimestichezza alla tecnica inalatoria, evitando loro il sincronismo obbligato tra la fase di erogazione e quella di inspirazione. Il dispositivo JET riduce la quota di deposizione di

Documento reso disponibile da AIFA il 28/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

componenti attivi a livello orofaringeo, favorendo una buona tollerabilità locale. La particolare configurazione della camera di espansione del JET determina la creazione di un flusso vorticoso in cui le particelle erogate permangono in sospensione per un tempo sufficiente a scaricare la loro energia cinetica ed a permettere l'evaporazione parziale del propellente. Ne consegue che la maggior parte dell'impatto avviene nel dispositivo piuttosto che nell'orofaringe, mentre la diminuzione delle dimensioni delle particelle, prima del loro ingresso nell'albero respiratorio, favorisce una migliore penetrazione sino alle vie aeree inferiori.

Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Confezioni:

- contenitore sotto pressione con erogatore normale sufficiente per 200 inalazioni – Euro
- contenitore sotto pressione con erogatore-distanziatore JET sufficiente per 200 inalazioni – Euro

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità a
la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PROMEDICA s.r.l., Via Palermo, 26/A - Parma
Concessionario per la vendita***:*** Novartis Farma S.p.A, Origgio (VA)

8. NUMERO DI A.I.C.

- MIFLO soluzione pressurizzata per inalazione – contenitore sotto pressione da 200 inalazioni con erogatore standard AIC N. 035657016
- MIFLO soluzione pressurizzata per inalazione – contenitore sotto pressione da 200 inalazioni con erogatore distanziatore JET AIC N. 035657028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE: 21 giugno 2004

10. DATA ULTIMA REVISIONE TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).