

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Miflonide Breezhaler, 200 mikrogramów/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

Miflonide Breezhaler, 400 mikrogramów/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda (tj. jedna dawka inhalacyjna) zawiera 200 mikrogramów lub 400 mikrogramów budesonidu (*Budesonidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna kapsułka Miflonide Breezhaler 200 µg zawiera 24,77 mg laktozy jednowodnej.

Jedna kapsułka Miflonide Breezhaler 400 µg zawiera 24,54 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych.

Kapsułka zawierająca 200 mikrogramów ma różowe, nieprzezroczyste wieczko oraz bezbarwny, przezroczysty korpus z nadrukiem Φ/BUDE 200.

Kapsułka zawierająca 400 mikrogramów ma różowe, nieprzezroczyste wieczko oraz bezbarwny, przezroczysty korpus z nadrukiem Φ/BUDE 400.

Proszek do inhalacji w kapsułkach do stosowania razem z inhalatorem Breezhaler.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Astma oskrzelowa.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie astmy należy prowadzić zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Dawkę produktu Miflonide Breezhaler należy ustalać indywidualnie. Należy stosować jak najmniejszą dawkę skuteczną w leczeniu podtrzymującym. Budesonid należy stosować regularnie codziennie.

W przypadku zmiany z leczenia za pomocą jednego rodzaju inhalatora na inny inhalator, należy dostosować dawkę leku.

Produkt leczniczy Miflonide Breezhaler dostępny jest w kapsułkach twardych zawierających 200 mikrogramów i 400 mikrogramów budezonidu. Jeśli konieczne jest podanie pojedynczej dawki mniejszej niż 200 mikrogramów, nie należy stosować tego produktu.

### **Dorośli**

Leczenie osób dorosłych z łagodną astmą można rozpocząć od dawki wynoszącej 200 mikrogramów raz na dobę. Zwykle stosowana dawka wynosi 200 do 400 mikrogramów budezonidu dwa razy na dobę (co odpowiada 400 do 800 mikrogramów na dobę).

W razie zaostrzenia objawów astmy, gdy zmieniane jest leczenie kortykosteroidami podawanymi doustnie na leczenie budezonidem stosowanym wziewnie, lub gdy zmniejszana jest dawka kortykosteroidu podawanego doustnie, dawkę budezonidu można zwiększyć do 1600 mikrogramów na dobę podawanych w 2 do 4 dawkach podzielonych.

### **Specjalne grupy pacjentów**

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

Brak badań klinicznych dotyczących stosowania budezonidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby**

Brak badań klinicznych dotyczących stosowania budezonidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na metabolizm wątrobowy należy zachować ostrożność stosując produkt Miflonide Breezhaler u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### **Dzieci i młodzież (w wieku powyżej 6 lat)**

Leczenie dzieci w wieku powyżej 6 lat z łagodną astmą można rozpocząć od dawki 200 mikrogramów raz na dobę. Zwykle stosowana dawka wynosi 200 mikrogramów budezonidu dwa razy na dobę (co odpowiada 400 mikrogramom na dobę). Maksymalna dawka dobową wynosi 800 mikrogramów. U dzieci produkt Miflonide Breezhaler należy stosować pod nadzorem osoby dorosłej. U dzieci stosowanie leku za pomocą inhalatora Breezhaler powinno być uzależnione od zdolności dziecka do prawidłowego posługiwania się inhalatorem.

Produktu Miflonide Breezhaler nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu w tej grupie wiekowej.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)**

Brak badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

### **Sposób podawania**

Produkt Miflonide Breezhaler należy stosować jedynie razem z inhalatorem Breezhaler i jest on przeznaczony jedynie do inhalacji doustnej.

Aby zapewnić prawidłowe podanie produktu leczniczego, lekarz prowadzący powinien:

- poinformować pacjentów, w jaki sposób należy stosować inhalator Breezhaler, aby zapewnić dotarcie leku do miejsca jego działania w płucach.
- poinformować pacjentów, że kapsułki przeznaczone są jedynie do podawania wziewnego i że nie należy ich połykać (patrz punkt 4.4).

Instrukcja stosowania, patrz punkt 6.6 i ulotka dla pacjenta.

Przyjmowanie steroidów wziewnie może powodować zakażenie grzybicze (kandydozę). W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia grzybiczego zaleca się dokładne płukanie jamy ustnej po każdej inhalacji lekiem (patrz punkty 4.4 i 4.8). Płukanie jamy ustnej może też pomóc zapobiec podrażnieniu gardła oraz zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań ogólnoustrojowych.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Znana nadwrażliwość na budesonid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu nie należy stosować u chorych na aktywną gruźlicę płuc.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### **Zapobieganie ostrym napadom astmy oskrzelowej**

Należy poinformować pacjenta, że wziewny budesonid jest stosowany zapobiegawczo oraz, że lek należy stosować regularnie nawet wtedy, jeśli objawy choroby nie występują.

Wziewny budesonid nie przerywa ostrego skurczu oskrzeli i nie jest lekiem stosowanym z wyboru w terapii stanu astmatycznego lub ostrych napadów astmy oskrzelowej.

#### **Choroby towarzyszące**

Należy zachować szczególną ostrożność u chorych z chorobami towarzyszącymi takim jak utajona gruźlica płuc lub grzybicze i wirusowe zakażenia dróg oddechowych.

Ze względu na możliwość wystąpienia zakażenia grzybiczego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z takimi chorobami układu oddechowego, jak: rozstrzenie oskrzeli oraz pylica płuc.

#### **Zapalenie płuc u pacjentów z POChP**

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

#### **Zaostrzenia objawów astmy**

W przypadku zaostrzenia objawów astmy dawkę budesonidu można zwiększyć lub dodatkowo zastosować okresowo kortykosteroidy podawane doustnie i (lub) antybiotyk w razie zakażenia.

Pacjenci powinni mieć zawsze dostęp do krótko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela, który jest stosowany w celu złagodzenia ostrych objawów astmy.

Należy zalecić pacjentom, by skontaktowali się z lekarzem prowadzącym, jeśli objawy astmy nasilą się (zwiększenie częstości stosowania krótko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela lub utrzymywanie się objawów ze strony układu oddechowego). Należy ponownie ocenić stan pacjenta i rozważyć konieczność zwiększenia dawki leków przeciwzapalnych - kortykosteroidów podawanych wziewnie lub doustnie.

#### **Skurcz oskrzeli**

W rzadkich przypadkach inhalacja produktu Miflonide Breezhaler może wywołać skurcz oskrzeli. W razie wystąpienia paradoksalnego skurczu oskrzeli należy natychmiast przerwać podawanie produktu Miflonide Breezhaler i, jeśli to konieczne, zastosować inne leczenie. Paradoksalny skurcz oskrzeli poddaje się leczeniu szybko działającymi wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela.

### **Działania ogólnoustrojowe**

Podczas stosowania wziewnych kortykosteroidów mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe zwłaszcza, jeśli stosowane są duże dawki leku przez dłuższy czas. Wystąpienie tych działań podczas wziewnego stosowania kortykosteroidów jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas ich doustnego stosowania. Do możliwych ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów należą: zahamowanie czynności nadnerczy, nadmierne wydzielanie hormonów kory nadnerczy, zespół Cushinga, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra, reakcje nadwrażliwości, rzadziej szereg objawów psychicznych lub zmian zachowania, w tym nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci). Dlatego ważne jest, by stosować jak najmniejszą dawkę kortykosteroidów wziewnych zapewniającą skuteczną kontrolę objawów astmy (patrz punkt 4.8).

### **Wpływ na wzrost**

Zaleca się regularną kontrolę wzrostu dzieci długotrwale leczonych wziewnymi kortykosteroidami. W razie spowolnienia wzrostu należy dokonać oceny leczenia w celu zmniejszenia dawki kortykosteroidu wziewnego, jeśli to możliwe, do najmniejszej dawki zapewniającej skuteczną kontrolę objawów choroby. Należy ocenić korzyści ze stosowania kortykosteroidów i możliwy ryzyko spowolnienia wzrostu. Ponadto, należy rozważyć skierowanie pacjenta do pediatry pulmonologa. Długoterminowe skutki zmniejszenia tempa wzrastania związanego ze stosowaniem kortykosteroidów wziewnych, w tym wpływ na ostateczny wzrost w wieku dojrzałym, nie są znane. Możliwość osiągnięcia wzrostu ostatecznego, zgodnego z przewidywanym wzrostem, po przerwaniu leczenia wziewnymi kortykosteroidami nie została odpowiednio zbadana.

### **Równocześnie stosowane produkty lecznicze**

Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego podawania produktu Miflonide Breezhaler jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A4 (np. itrakonazolem, atazanawirem, ketokonazolem, rytonawirem, nelfinawirem, amiodaronem, klarytromycyną), patrz punkt 4.5.

### **Zaburzenia widzenia**

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

### **Pacjenci nieprzyjmujący steroidów**

Działanie terapeutyczne leku osiąga się zazwyczaj w ciągu 10 dni. U pacjentów ze zwiększonym wydzielaniem śluzu oskrzelowego można początkowo zastosować dodatkowo kortykosteroid doustnie przez krótki okres (około 2 tygodnie).

### **Pacjenci przyjmujący steroidy**

Produkt Miflonide Breezhaler umożliwia zastąpienie lub znaczne zmniejszenie dawki stosowanych doustnie glikokortykosteroidów i utrzymanie kontroli astmy. Stan pacjenta powinien być względnie stabilny w czasie zmiany leczenia ze steroidów podawanych doustnie na budezonid podawany wziewnie. W takich przypadkach stosuje się duże dawki budezonidu podawanego wziewnie jednocześnie z uprzednio stosowanym steroidem podawanym doustnie przez około 10 dni. Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę steroidu podawanego doustnie (na przykład o 2,5 mg prednizolonu lub równoważną dawkę co miesiąc) do możliwie najmniejszej dawki. W wielu przypadkach możliwe jest całkowite zastąpienie steroidów podawanych doustnie produktem Miflonide Breezhaler. Nie należy gwałtownie przerywać leczenia uzupełniającego steroidami działającymi ogólnoustrojowo lub produktem Miflonide Breezhaler. Należy zrobić to powoli.

Należy zachować szczególną ostrożność w pierwszych miesiącach po zmianie leczenia kortykosteroidami podawanymi doustnie na leczenie budezonidem podawanym wziewnie tak, aby upewnić się, że u danego pacjenta rezerwa hormonów kory nadnerczy jest wystarczająca do przeciwdziałania sytuacjom stresowym, takim jak: uraz, zabieg chirurgiczny lub ciężkie zakażenia. Należy regularnie kontrolować czynność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. U niektórych pacjentów konieczne jest zastosowanie w tych sytuacjach dodatkowych kortykosteroidów. Zalecane jest, aby pacjenci nosili zawsze przy sobie kartę informującą o tym, że chorują na astmę. Zastąpienie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym kortykosteroidem podawanym wziewnie może ujawnić istnienie reakcji alergicznych, takich jak: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa lub wyprysk, które wcześniej były tłumione przez kortykosteroid stosowany doustnie. U pacjentów może wystąpić letarg, ból mięśni i stawów, nudności lub wymioty. Reakcje alergiczne należy odpowiednio leczyć za pomocą leków przeciwhistaminowych lub kortykosteroidów stosowanych miejscowo.

#### **Dodatkowe środki ostrożności**

Aby zapobiec wystąpieniu kandydozy jamy ustnej, należy zalecić pacjentom płukanie jamy ustnej wodą po każdym przyjęciu leku. W przypadku wystąpienia kandydozy jamy ustnej, w większości przypadków wystarczy miejscowe zastosowanie leków przeciwgrzybiczych bez konieczności przerywania leczenia produktem Miflonide Breezhaler (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Może wystąpić chrypka, ale jest ona przemijająca i ustępuje po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki i (lub) oszczędzaniu głosu (patrz punkt 4.8).

Kapsułki zawierają laktozę. Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **Niewłaściwa droga podania leku**

Zgłaszano przypadki, w których pacjenci przez pomyłkę połknęli kapsułki Miflonide Breezhaler zamiast umieścić je w inhalatorze Breezhaler. W większości przypadków spożycie kapsułki nie było związane z wystąpieniem działań niepożądanych. Lekarze prowadzący powinni poinformować pacjentów, w jaki sposób należy stosować produkt leczniczy Miflonide Breezhaler (patrz punkt 4.2). Jeśli u pacjenta, który stosuje produkt leczniczy Miflonide Breezhaler nie wystąpi poprawa czynności oddechowych, lekarz prowadzący powinien spytać się, w jaki sposób pacjent przyjmuje produkt Miflonide Breezhaler.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### **Inhibitory CYP3A4**

Należy spodziewać się, że jednoczesne leczenie inhibitorami CYP3A4, w tym produktami zawierającymi kobicystat zwiększy ryzyko wystąpienia układowych działań niepożądanych. Należy unikać takiego leczenia skojarzonego, chyba, że korzyść z leczenia przeważa nad zwiększonym ryzykiem wystąpienia układowych działań niepożądanych kortykosteroidów i w takim przypadku pacjenci powinni być monitorowani, czy nie występują u nich układowe działania niepożądane kortykosteroidów.

Budezonid jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4). Równoczesne podawanie inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu, atazanawiru, ketokonazolu, rytonawiru, nelfinawiru, amiodaronu, klarytromycyny) powoduje hamowanie metabolizmu budezonidu i zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na budezonid. W przypadku jednoczesnego podawania tych leków, należy kontrolować czynność kory nadnerczy oraz dostosować dawkę budezonidu w zależności od reakcji na lek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Jednoczesne podawanie leków o silnym działaniu pobudzającym CYP3A4 (np. ryfampicyny) może nasilać metabolizm budezonidu i zmniejszać ogólnoustrojowe narażenie na budezonid (patrz punkt 5.2).

Ponieważ czynność kory nadnerczy może być zahamowana, test stymulacji ACTH służący do diagnozy niewydolności przysadki mózgowej może dawać błędne wyniki (małe wartości).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

##### **Podsumowanie ryzyka**

Brak jest odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań ze stosowaniem produktu leczniczego Miflonide Breezhaler u kobiet w ciąży. Większość wyników prospektywnych badań epidemiologicznych i dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu na świecie nie wykazują zwiększonego ryzyka niepożądanych działań u płodu i noworodka, jeśli wziewny budesonid stosowany był podczas ciąży.

Zapewnienie odpowiedniego leczenia astmy podczas ciąży jest ważne zarówno dla płodu, jak i dla matki. Tak jak w przypadku innych leków stosowanych podczas ciąży należy rozważyć korzyść ze stosowania budesonidu dla matki nad ryzykiem dla płodu.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę budesonidu niezbędną do utrzymania wystarczającej kontroli astmy.

##### **Karmienie piersią**

Budesonid podawany wziewnie przenika do mleka karmiących kobiet. Należy spodziewać się, że stężenie leku w osoczu dziecka wyniesie około 1/600 stężenia leku w osoczu matki (patrz punkt 5.2). Mimo, iż te niewielkie ilości budesonidu mogłyby sugerować, że produkt Miflonide Breezhaler może być stosowany podczas karmienia piersią, kliniczny wpływ długotrwałego leczenia na dziecko karmione piersią nie jest znany.

##### **Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym**

Brak jest szczególnych zaleceń dla kobiet w wieku rozrodczym.

##### **Płodność**

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania budesonidu i jego wpływu na płodność ludzi. U szczurów budesonid podawany podskórnie nie wywierał niekorzystnego wpływu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak danych dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Uważa się, że takie działanie jest mało prawdopodobne.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Działania niepożądane leku (Tabela 1) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów zgodnej z MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów, działania niepożądane leku sklasyfikowano według częstości występowania, począwszy od działań występujących najczęściej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Dodatkowo przy określaniu częstości występowania zastosowano następującą konwencję: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki; nieznana (działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu). Ze względu na fakt, iż zebrane działania niepożądane pochodzą z populacji nieznanej wielkości i zgłaszane były dobrowolnie, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania, i dlatego częstość ich występowania została sklasyfikowana jako nieznana.

**Tabela 1**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często:	Kandydoza jamy ustnej i gardła, zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko:	Natychmiastowe i opóźnione reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, kontaktowe zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy, świąd i reakcja anafilaktyczna
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Rzadko:	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu*, zmniejszone wydzielanie hormonów kory nadnerczy, nadmierne wydzielanie hormonów kory nadnerczy, zespół Cushinga
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często	Zaćma***, nieostre widzenie****
Rzadko:	Jaskra
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Niezbyt często:	Niepokój**, depresja**
Rzadko:	Nerwowość, zmiany zachowania (głównie u dzieci)
Nieznana:	Zaburzenia snu, nadmierna aktywność psychoruchowa, agresja
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Niezbyt często:	Skurcze mięśni, drżenia mięśni
Rzadko:	Zmniejszenie gęstości mineralnej kości
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często:	Dysfonia, kaszel, chrypka, podrażnienie gardła
Rzadko:	Skurcz oskrzeli, w tym paradoksalny skurcz oskrzeli
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Rzadko:	Wylewy podskórne

\* dotyczy dzieci i młodzieży

\*\* Dokonano zsumowanej analizy badań klinicznych z udziałem 13 119 pacjentów stosujących budezonid w postaci wziewnej i 7278 pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania niepokoju wynosiła 0,52% w grupie otrzymującej wziewny budezonid i 0,63% w grupie otrzymującej placebo. Natomiast częstość występowania depresji wynosiła 0,67% w grupie otrzymującej wziewnie budezonid i 1,15% w grupie otrzymującej placebo.

\*\*\* W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, zaćmę zgłaszano niezbyt często także w grupie otrzymującej placebo.

\*\*\*\* patrz też punkt 4.4.

Sporadycznie, podczas stosowania wziewnych glikokortykosteroidów mogą wystąpić przedmiotowe lub podmiotowe objawy ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, prawdopodobnie zależnie od dawki, czasu stosowania, jednoczesnego i wcześniejszego stosowania kortykosteroidów, a także indywidualnej wrażliwości.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. +48 22 49 21 301, faks +48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

**Ostre:** Ostra toksyczność budezonidu jest niewielka. Zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza jest najpoważniejszym skutkiem inhalacji dużych dawek leku w krótkim czasie. Nie ma konieczności podejmowania szczególnych nadzwyczajnych środków. Należy kontynuować stosowanie produktu Miflonide Breezhaler w zalecanej dawce w celu odpowiedniej kontroli astmy oskrzelowej lub POChP.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki wziewne; glikokortykosteroidy; kod ATC: R03BA02

Budezonid jest glikokortykosteroidem o silnym, miejscowym działaniu przeciwzapalnym. Podobnie jak inne glikokortykosteroidy wziewne, budezonid wywiera swoje działanie farmakologiczne poprzez oddziaływanie na wewnątrzkomórkowe receptory glikokortykosteroidowe. Dochodzi do zahamowania wytwarzania wielu różnych cytokin, enzymów i cząstek adhezyjnych. Dokładny mechanizm działania glikokortykosteroidów w leczeniu astmy nie jest w pełni poznany. Podanie budezonidu w postaci proszku do inhalacji pacjentom, u których leczenie kortykosteroidami jest konieczne, umożliwia zazwyczaj kontrolę astmy w ciągu 10 dni po rozpoczęciu leczenia. Regularne stosowanie budezonidu zmniejsza przewlekły stan zapalny w płucach u pacjentów z astmą. W związku z tym budezonid poprawia czynność płuc oraz łagodzi objawy astmy, zmniejsza nadreaktywność oskrzeli oraz zapobiega zaostrzeniom astmy oskrzelowej.

#### **Dzieci i młodzież**

Brak danych dotyczących stosowania produktu Miflonide Breezhaler. Stosowanie wziewnego budezonidu podawanego za pomocą innego inhalatora u dzieci w wieku od 5 do 16 lat nie było związane ze zwiększoną częstością występowania zaćmy podtorebkowej tylnej.

#### **Wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu**

Badania dotyczące stosowania budezonidu u zdrowych ochotników wykazały zależny od dawki wpływ na stężenie kortyzolu w osoczu i moczu.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

##### *Wchłanianie*

Budezonid, który dotarł do płuc, wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga bezpośrednio po podaniu. Po uwzględnieniu części dawki leku odkładającej się w jamie ustnej i gardle, bezwzględna biodostępność wynosi 73%. Ze względu na efekt pierwszego przejścia w wątrobie, któremu budezonid podlega w znacznym stopniu, jedynie 10 do 13% połkniętej dawki, podanej wziewnie jest biodostępne. Można oczekiwać, że ekspozycja ogólnoustrojowa na budezonid po podaniu produktu leczniczego Miflonide Breezhaler zgodnie z zalecanym dawkowaniem będzie proporcjonalna do wielkości podanej dawki, podobnie jak w przypadku podawania budezonidu za pomocą innych inhalatorów.



### *Dystrybucja*

Budezonid wiąże się z białkami osocza krwi w 85 do 90% w zakresie stężeń wynoszących od 1 do 100 nmol. Budezonid jest w znacznym stopniu dystrybuowany do tkanek. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi w przybliżeniu 183 do 301 l.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono duże stężenia budezonidu w śledzionie, węzłach chłonnych, grasicy, korze nadnerczy, narządach płciowych oraz oskrzelach. U myszy budezonid przenika przez barierę łożyskową. Budezonid przenika do mleka matki.

### *Metabolizm*

Budezonid nie jest metabolizowany w płucach. Wchłonięta część dawki budezonidu, jest metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, w tym 6-beta-hydroksybudezonidu i 16-alfa-hydroksyprednizolonu.

Budezonid jest metabolizowany głównie z udziałem CYP3A4, a leki o działaniu hamującym lub pobudzającym ten enzym mogą wpływać na metabolizm budezonidu (patrz punkt 4.5).

### *Eliminacja*

U zdrowych ochotników, którym podano wziewnie budezonid znakowany radioaktywnie (za pomocą inhalatora z licznikiem dawek) około 32% wydalonej dawki zostało wykryte w moczu, a 15% w kale. Po podaniu wziewnym, nie wykryto budezonidu w moczu, wykryto natomiast 16-alfa-hydroksyprednizolon.

Po podaniu dożylnym klirens osoczowy budezonidu jest duży (wynosi 84 l/h). Okres półtrwania w fazie eliminacji budezonidu wynosił około 2,8 do 5 h.

### **Szczególne grupy pacjentów**

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie badano farmakokinetyki budezonidu podawanego w postaci produktu Miflonide Breezhaler u osób w podeszłym wieku.

#### **Dzieci i młodzież**

Nie badano farmakokinetyki budezonidu podawanego w postaci produktu Miflonide Breezhaler u dzieci i młodzieży. Jednak dane dotyczące stosowania innych produktów do podawania wziewnego zawierających budezonid sugerują, że u dzieci w wieku powyżej 3 lat klirens znormalizowany według masy ciała jest o około 50% większy niż u osób dorosłych.

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby**

Nie badano farmakokinetyki budezonidu u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Ponieważ budezonid jest metabolizowany głównie w wątrobie, ekspozycja ogólnoustrojowa na budezonid może być zwiększona u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

Nie badano farmakokinetyki budezonidu u osób z zaburzeniami czynności nerek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### **Toksyczność po podaniu wielokrotnym**

Dane niekliniczne z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi po zastosowaniu budezonidu w przewidzianych dawkach terapeutycznych.

#### **Mutagenność i rakotwórczość**

W zestawie testów *in vitro* i *in vivo* określających mutagenność wykazano, że budezonid nie ma właściwości mutagennych.

Wykazano, że budezonid podawany doustnie zwiększał częstość występowania guzów wątroby u samców szczura rozpoczynających leczenie dawkami wynoszącymi 25 mikrogramów/kg mc./dobę.

Działania te były również obserwowane w badaniu przedłużonej obserwacji z zastosowaniem innych steroidów (prednizolonu i acetonidu triamcynolonu) i uważa się je za działanie związane z podawaniem leków z grupy kortykosteroidów.

### **Toksyczny wpływ na reprodukcję**

Wpływ podskórnie podawanego budezonidu na zmniejszoną przeżywalność młodych i toksyczne działania na matkę u szczurów oraz jego działania teratogenne i wpływ na opóźnienia wzrostu i śmierć płodu u królików są zgodne ze znanym teratogennym działaniem glikokortykosteroidów u zwierząt. Brak dowodów potwierdzających, że budezonid wywiera jakiegokolwiek działanie teratogenne lub ma jakiegokolwiek toksyczny wpływ na reprodukcję u ludzi (patrz punkt 4.6).

U szczurów, którym budezonid podawano wziewnie w dawce 0,25 mikrogramów/kg mc. nie obserwowano działań teratogennych. Budezonid podawany podskórnie miał działanie teratogenne w dawkach większych lub równych 100 µg/kg mc./dobę u szczurów oraz większych lub równych 5 µg/kg mc./dobę u królików przy marginesie ekspozycji u matki stanowiącym odpowiednio 2,4- i 0,24-krotność maksymalnej dawki wziewnej 400 mikrogramów/dobę stosowanej u ludzi, ustalonej w oparciu o powierzchnię ciała. U szczurów otrzymujących budezonid podskórnie w badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego nie stwierdzono wpływu leku na ciężarne samice lub ich potomstwo. Podobnie jak w przypadku innych glikokortykosteroidów, wykazano, że u szczurów budezonid podawany podskórnie ma działanie teratogenne i toksyczne na płód (zmniejszona żywotność młodych). Toksyczne działanie na płód obserwowano również u królików (spowolnienie tempa wzrostu i zgon płodu obserwowany po podaniu dawek toksycznych dla matki).

Budezonid podawany podskórnie nie wykazywał niekorzystnego wpływu na płodność u szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna

Skład kapsułki żelatynowej:

Żelatyna

Woda oczyszczona

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czarny (E 172) – tylko dla dawki 400 µg

Czerwień koszenilowa (E 124) – tylko dla dawki 400 µg

Skład tuszu do nadruku na kapsułkach:

Szelak (E 904)

Glikol propylenowy (E 1520)

Amonu wodorotlenek stężony (E 527)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek (E 525)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w suchym miejscu.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PVDC/Al po 10 kapsułek oraz inhalator (Breezhaler), w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 60 lub 100 kapsułek oraz inhalator.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Aby zapewnić właściwe stosowanie leku, należy pokazać pacjentowi, jak należy posługiwać się inhalatorem. Instrukcja stosowania produktu i posługiwania się inhalatorem znajduje się również w ulotce dla pacjenta.

#### **Instrukcja stosowania**

Należy uważnie przeczytać poniższą instrukcję, aby dowiedzieć się jak używać kapsułek Miflonide Breezhaler z inhalatorem Breezhaler.

Należy używać kapsułek Miflonide Breezhaler wyłącznie z inhalatorem Breezhaler dołączonym do opakowania.

- Nie należy używać innych inhalatorów.
- Nie należy połykać kapsułek. Proszek zawarty w kapsułkach jest przeznaczony do inhalacji.
- Należy pamiętać, że Miflonide Breezhaler jest stosowany wyłącznie w zapobieganiu napadom astmy. W celu leczenia napadu astmy konieczne będzie użycie leku doraźnego w inhalacji, stosowanego zwykle przez pacjenta.

Opakowanie produktu Miflonide Breezhaler:



**Inhalator z nasadką**

**Blister zawierający kapsułki**



**Podstawa inhalatora**

Każde opakowanie produktu Miflonide Breezhaler zawiera:

- 1 inhalator Breezhaler
- 6 lub 10 blistrów zawierających kapsułki Miflonide Breezhaler do stosowania za pomocą inhalatora.

Inhalator Breezhaler służy do inhalacji leku zawartego w kapsułkach Miflonide Breezhaler.

Jak stosować inhalator Breezhaler

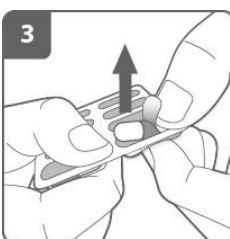


**Zdjąć nasadkę.**



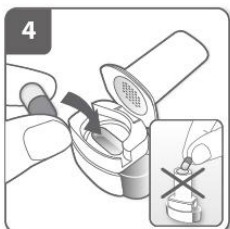
**Otworzyć inhalator:**

Mocno przytrzymać podstawę inhalatora i przechylić ustnik. W ten sposób otwiera się inhalator.



**Przygotować kapsułkę:**

Wyjąć kapsułkę z blistra suchymi dłońmi **bezpośrednio przed użyciem**. Nie należy połykać kapsułki.



**Włożyć kapsułkę:**

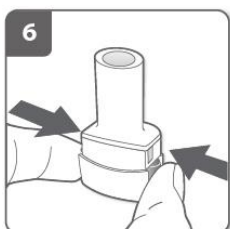
Umieścić kapsułkę w komorze na kapsułkę.

**Nigdy nie wolno umieszczać kapsułki bezpośrednio w ustniku.**



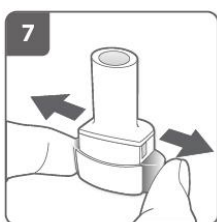
**Zamknąć inhalator:**

Zamknąć inhalator aż do usłyszenia „kliknięcia”.

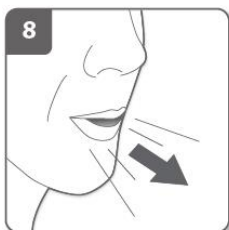


**Przekłuć kapsułkę:**

- Trzymać inhalator pionowo ustnikiem do góry.
- Przekłuć kapsułkę poprzez mocne jednoczesne naciśnięcie bocznych przycisków. **Czynność tę należy wykonać tylko raz.**
- W momencie przekłuwania kapsułki powinno być słychać „kliknięcie”.

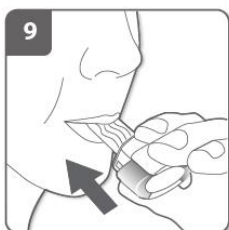


**Całkowicie zwolnić boczne przyciski.**

**Wykonać wydech:**

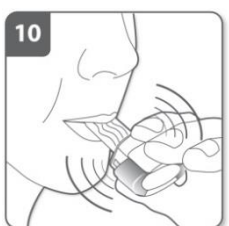
Przed włożeniem ustnika do ust, należy wykonać pełny wydech.

**Nie należy dmuchać do ustnika.**

**Zainhalować lek:**

Aby zainhalować lek głęboko do dróg oddechowych:

- Trzymać inhalator w sposób pokazany na rysunku. Przyciski boczne powinny znajdować się po lewej i prawej stronie. Nie naciskać bocznych przycisków.
- Umieścić ustnik w ustach. Objąć ustnik ściśle wargami.
- Wykonać szybki, ale równomierny wdech tak głęboki, jak to możliwe.

**Uwaga:**

Podczas oddychania przez inhalator, kapsułka obraca się w komorze i powinien być słyszalny świst. Podczas przemieszczania się leku do płuc odczuwalny będzie słodki posmak.

**Dodatkowe informacje**

Sporadycznie bardzo małe fragmenty kapsułki mogą przedostać się przez filtr i dotrzeć do ust. Jeśli tak się stanie, kawałki te mogą być wyczuwalne na języku. Połknięcie lub inhalacja tych kawałków nie jest szkodliwa. Prawdopodobieństwo rozpadu kapsułki jest większe, jeśli kapsułka została przekłuta więcej niż jeden raz (patrz czynność 6).

**W przypadku gdy nie będzie słyszeć świstu:**

Kapsułka może zakleszczyć się w komorze. W takim przypadku należy:

- Otworzyć inhalator i ostrożnie poluzować kapsułkę poprzez pukanie w podstawę inhalatora. Nie naciskać bocznych przycisków.
- Ponownie przyjąć lek powtarzając czynności 8 i 9.



### **Wstrzymać oddech:**

Po przyjęciu leku należy:

- Wstrzymać oddech przez co najmniej 5-10 sekund, lub tak długo, jak nie stwarza to dyskomfortu, podczas jednoczesnego wyjmowania inhalatora z ust.
- Następnie wykonać wydech.
- Otworzyć inhalator, aby sprawdzić czy w kapsułce pozostał jeszcze proszek.

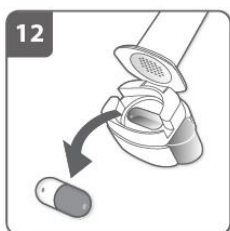
### **Jeśli proszek pozostał w kapsułce:**

- Zamknąć inhalator.
- Powtórzyć czynności 8, 9, 10 i 11.

Większość osób jest w stanie opróżnić kapsułkę podczas jednej lub dwóch inhalacji.

### **Dodatkowe informacje**

Jeśli kapsułka została opróżniona, oznacza to, że dostateczna ilość leku dostała się do płuc.



- Ponownie otworzyć ustnik i usunąć pustą kapsułkę poprzez przechylenie inhalatora, tak żeby kapsułka wypadła z komory. Pustą kapsułkę wyrzucić do pojemnika na śmieci.

Jeśli zgodnie z zaleceniami lekarza, pacjent przyjmuje więcej niż 1 kapsułkę, należy powtórzyć czynności 3-12.

### **Po zakończeniu przyjmowania leku**

- Zamknij inhalator i nałóż z powrotem nasadkę.

Po przyjęciu leku dokładnie wypłucz usta wodą. Wypłuj wodę użytą do płukania ust. Takie postępowanie zmniejszy ryzyko wystąpienia zakażeń grzybiczych (pleśniawek) w jamie ustnej.

Nie należy przechowywać kapsułek wewnątrz inhalatora Breezhaler.

### **Jak czyścić inhalator**

Inhalatora nie należy nigdy myć wodą. Jeśli inhalator wymaga oczyszczenia, należy przetrzeć wewnętrzną i zewnętrzną powierzchnię ustnika czystą, suchą, niepozostawiającą kłaczek szmatką, aby usunąć wszelkie resztki proszku. Inhalator musi być suchy.

### **Pamiętaj**

- Nie należy połykać kapsułek Miflonide Breezhaler.
- Należy używać wyłącznie inhalatora Breezhaler znajdującego się w tym opakowaniu.
- Kapsułki muszą być zawsze przechowywane w blistrach i wyjmowane z nich bezpośrednio przed użyciem.
- Nie należy nigdy umieszczać kapsułki Miflonide Breezhaler bezpośrednio w ustniku inhalatora Breezhaler.
- Nie należy naciskać bocznych przycisków więcej niż jeden raz.
- Nie należy nigdy wdychać powietrza w ustnik inhalatora Miflonide Breezhaler.
- Należy zawsze zwolnić boczne przyciski przed wykonaniem inhalacji.
- Nie należy nigdy myć inhalatora Breezhaler wodą. Inhalator musi być suchy. Patrz punkt „Jak czyścić inhalator”.
- Nie należy nigdy rozkładać inhalatora Breezhaler na części.
- Należy zawsze używać nowego inhalatora Breezhaler dołączonego do nowego opakowania z lekiem Miflonide Breezhaler. Po skończeniu opakowania należy zawsze wyrzucić inhalator.
- Nie należy przechowywać kapsułek w inhalatorze Breezhaler.
- Należy zawsze przechowywać inhalator Breezhaler i kapsułki Miflonide Breezhaler w suchym miejscu.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Miflonide Breezhaler 200 mikrogramów/dawkę inhalacyjną: 9262  
Miflonide Breezhaler 400 mikrogramów/dawkę inhalacyjną: 9263

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.04.2002 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2014 r.



**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**