

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Miflonid Breezhaler 200 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce
Miflonid Breezhaler 400 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce užívaný v kombinaci s inhalátorem Miflonid Breezhaler.
Jedna tobolka 200 mikrogramů obsahuje budesonidum 230 mikrogramů a uvolní při použití inhalátoru 200 mikrogramů léčivé látky.
Jedna tobolka 400 mikrogramů obsahuje budesonidum 460 mikrogramů a uvolní při použití inhalátoru 400 mikrogramů léčivé látky.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tobolka 200 mikrogramů obsahuje 24,77 mg lactosum monohydricum, jedna tobolka 400 mikrogramů obsahuje 24,54 mg lactosum monohydricum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce.

Popis přípravku:

Miflonid Breezhaler 200 mikrogramů: tvrdé želatinové tobolky s černým potiskem „logo/BUDE 200“, vrchní část neprůhledná světle růžová, spodní část průhledná bezbarvá, uvnitř bílý nebo téměř bílý jemný prášek.

Miflonid Breezhaler 400 mikrogramů: tvrdé želatinové tobolky s černým potiskem „logo/BUDE 400“, vrchní část neprůhledná tmavě růžová, spodní část průhledná bezbarvá, uvnitř bílý nebo téměř bílý jemný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Miflonid Breezhaler je určen k dlouhodobé protizánětlivé léčbě pacientů s přetrvávajícím astmatem, včetně profylaxe akutních astmatických záchvatů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování by mělo být stanoveno individuálně na nejnižší požadovanou dávku, která je dostatečná pro kontrolu astmatu. Při převádění pacienta z jednoho inhalátoru na jiný by měla být dávka znovu individuálně titrována. K prevenci chraptu, podráždění hrdla, možné kandidové infekce úst a hrdla a snížení rizika systémových účinků se doporučuje po každém podání dávky pečlivě vypláchnout ústa vodou a tuto vodu vyplivnout.

Pacienti musí být poučeni, že obsah tobolek přípravku Miflonid Breezhaler se inhaluje prostřednictvím inhalátoru Breezhaler. Tobolky se nepolykají!

Pacientů, u kterých se nedostaví zlepšení dýchání, je třeba se zeptat, zda tobolky namísto inhalace nepolykají.

Nejmenší možná dávka je jedna tobolka 200 mikrogramů. Pokud je požadována dávka nižší než 200 mikrogramů, nemůže být tento přípravek použit.

Přípravek Miflonid Breezhaler je kontraindikován u dětí do 6 let věku (viz bod 4.3).

Dospělí

Léčba dospělých s mírným astmatem může být zahájena minimální účinnou dávkou 200 mikrogramů jednou denně.

Obvyklá doporučená dávka je 200 až 1600 mikrogramů rozdělená do dvou denních dílčích dávek. Udržovací dávku je nutné titrovat na nejnižší úroveň nutnou k udržení účinné kontroly astmatu.

Pacienti musí být poučeni, jak správně používat Breezhaler dle instrukcí pro uživatele, aby bylo zajištěno, že se léčivý přípravek dostane do cílových oblastí plic.

Zvláštní populace

Pediatrická populace (6 let a více)

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností by přípravek Miflonid Breezhaler neměl být podáván dětem mladším než 6 let.

Léčba dětí s mírným astmatem může být zahájena dávkou 200 mikrogramů jednou denně.

Obvyklá doporučená dávka je 200 až 400 mikrogramů rozdělená do dvou denních dílčích dávek. V případě těžkého astmatu může být potřeba navýšit denní dávku až na 800 mikrogramů v dílčích dávkách.

Udržovací dávka by měla být titrována na nejnižší úroveň nutnou k udržení účinné kontroly astmatu.

Děti by měly užívat přípravek Miflonid Breezhaler pod dohledem dospělých.

Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje nenaznačují nutnost úpravy dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě farmakokinetických dat u perorálního budesonidu je nepravděpodobné, že by se systémová expozice u těchto pacientů změnila klinicky významným způsobem (viz bod 5).

Porucha funkce jater

Dostupné údaje nenaznačují nutnost úpravy dávky u pacientů s poruchou funkce jater. Nicméně vzhledem ke skutečnosti, že je budesonid eliminován převážně játry, je nutná u pacientů s těžkou poruchou funkce jater léčných přípravkem Miflonid Breezhaler obezřetnost. Na základě farmakokinetických dat u perorálního budesonidu je nepravděpodobné, že by u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater došlo ke klinicky významné změně systémové expozice (viz bod 5).

Geriatrickí pacienti (nad 65 let věku)

Dostupné údaje nenaznačují nutnost odlišného dávkování u pacientů nad 65 let věku v porovnání s mladšími dospělými pacienty.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Miflonid Breezhaler nesmí být podáván dětem mladším než 6 let.

Hypersenzitivita (alergie) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní plicní tuberkulóza.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Profylaktická povaha léčby

Pacienti by měli být informováni, že léčba inhalačním budesonidem je profylaktická a že je nutné přípravek pravidelně používat každý den kvůli optimální kontrole astmatu, a to i v době bez symptomů. Budesonid nezmiřňuje akutní bronchospasmus, ani není vhodný k primární léčbě status asthmaticus nebo jiné akutní astmatické epizody.

Související podmínky

Pacientům s formou plicní tuberkulózy v klidovém stavu, s plísňovou či virovou infekcí dýchacích cest je nutné věnovat zvláštní péči. Tyto pacienty je nutno monitorovat během léčby přípravkem Miflonid Breezhaler formou udržovací léčby astmatu.

Kvůli možným plísňovým infekcím je nutná zvýšená opatrnost při léčbě pacientů trpících plicními chorobami, jako jsou bronchiektázie a pneumokonióza.

Riziko pneumonie u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN)

U pacientů s CHOPN, kterým byly podávány inhalační glukokortikoidy, byl pozorován vyšší výskyt pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy o tom, že zvýšené riziko pneumonie souvisí se zvyšováním dávky steroidu, avšak tuto závislost se nepodařilo definitivně prokázat ve všech studiích.

Neexistují jednoznačné klinické důkazy o rozdílech mezi léčivými přípravky ze skupiny inhalačních glukokortikoidů ohledně výše rizika pneumonie.

Lékaři mají sledovat možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, neboť klinické známky těchto infekcí se mohou překrývat se symptomy, které doprovázejí exacerbaci CHOPN.

Rizikovými faktory pro pneumonii u pacientů s CHOPN jsou současné kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžká CHOPN.

Exacerbace astmatu

Při akutní exacerbaci astmatu může být nutné dávku budesonidu zvýšit nebo na krátkou dobu rozšířit léčbu o perorální kortikosteroidy a/nebo antibiotika, pokud byla zjištěna infekce. Budesonid není určen k rychlé úlevě v případech akutních astmatických epizod, kde je nutné použít krátkodobě účinkující inhalační bronchodilatancia.

Paradoxní bronchospasmus

Podobně jako u jiných inhalačních přípravků se ve vzácných případech může po podání objevit bronchospasmus s okamžitým nástupem sípání. Pokud k tomu dojde, musí být léčba inhalačním budesonidem okamžitě ukončena, pacient vyšetřen a pokud je to nutné, musí být zahájena alternativní léčba.

Pacientům by mělo být doporučeno, aby v případě zhoršení astmatu (zvýšená frekvence léčby krátkodobě účinkujícími bronchodilatačními přípravky nebo přetrvávající respirační symptomy) navštívili svého lékaře. Stav pacienta by měl být znovu posouzen a mělo by být zváženo zvýšení protizánětlivé léčby, tzn. zvýšení dávky inhalačních nebo perorálních kortikosteroidů.

Systémové účinky

Systémové účinky inhalačních kortikosteroidů se mohou objevit především při vysokých dávkách předepisovaných po dlouhou dobu. Výskyt těchto účinků je mnohem méně pravděpodobný při inhalační léčbě než u podání perorálních kortikosteroidů. Možné systémové účinky zahrnují hyperadrenokorticismus/Cushingův syndrom, cushingoidní projevy, potlačení funkce nadledvin, retardaci růstu dětí a dospívajících, snížení kostní minerální denzity, kataraktu, glaukomu a mnohem vzácněji též řadu psychologických a behaviorálních účinků zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, depresi nebo agresivní chování (zejména u dětí). Je proto důležité, aby byla dávka inhalačních kortikosteroidů titrována na co nejnižší dávku, která je schopna zajistit efektivní kontrolu astmatu. Snížená funkce jater ovlivňuje eliminaci kortikosteroidů, znamená zpomalené vylučování a vyšší systémovou expozici. Lékař si v takovém případě musí být vědom možných systémových nežádoucích účinků.

Vliv na růst

Doporučuje se pravidelně sledovat výšku dětí, které jsou dlouhodobě léčeny inhalačními kortikosteroidy. V případě zpomalení růstu by měla být léčba přehodnocena s cílem snížit dávku inhalačních kortikosteroidů na co nejnižší dávku, která je schopna zajistit efektivní kontrolu astmatu. Je třeba pečlivě zvažovat výhody léčby kortikosteroidy a možné riziko retardace růstu. Je rovněž nutné zvážit vyšetření pacienta dětským plicním specialistou. Dlouhodobé důsledky tohoto snížení rychlosti růstu souvisejícího s inhalačními

kortikosteroidy, včetně dopadu na konečnou výšku v dospělosti, nejsou známy. Potenciální „dostižení“ růstu po vysazení léčby perorálně inhalovanými kortikosteroidy nebylo dostatečně studováno.

Souběžná léčba

Je třeba se vyvarovat souběžnému podávání s itrakonazolem, atazanavirem, ketokonazolem, ritonavirem nebo jinými silnými CYP3A4 inhibitory (např. amiodaron, některá azolová antimykotika, inhibitory HIV proteázy a makrolidová antibiotika, viz bod 4.5).

Déle trvající léčba vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů, zejména v dávkách vyšších než je doporučená dávka, může způsobit klinicky významné potlačení funkce nadledvin. Tito pacienti mohou mít známky a příznaky nedostatečnosti nadledvin, pokud jsou vystaveni silnému stresu. Během období stresu nebo před plánovanou operací je nutné zvážit pokrytí dalšími systémovými kortikosteroidy.

Funkci nadledvin je nutné pravidelně monitorovat u pacientů, jimž je snižována dávka steroidů při převodu ze systémových na inhalační kortikosteroidy nebo u pacientů léčených vysokými dávkami delší dobu.

Tobolky síly 200 mikrogramů obsahují 24,77 mg monohydrátu laktózy; tobolky síly 400 mikrogramů obsahují 24,54 mg monohydrátu laktózy. Toto množství nevyvolá reakce související s intolerancí laktózy.

Během léčby inhalačními kortikosteroidy se může objevit kandidóza dutiny ústní. Tato infekce může vyžadovat léčbu vhodnými antifungálními přípravky a u některých pacientů může být nutné přerušit léčbu (viz též bod 4.2).

Nesprávná cesta podání

Byly hlášeny případy pacientů, kteří omylem spolklí tobolku přípravku Miflonid Breezhaler namísto vložení do inhalátoru Breezhaler. Většina těchto případů nebyla spojena s nežádoucími účinky. Zdravotničtí pracovníci musí pacienty poučit o správném použití přípravku Miflonid Breezhaler (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání). Pokud pacient, kterému byl předepsán přípravek Miflonid Breezhaler nejeví známky zlepšení dechových obtíží, musí si lékař ověřit, jakým způsobem pacient přípravek Miflonid Breezhaler užívá.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Zvláštní opatření:

Pacienti nově začínající léčbu steroidy

Terapeutického účinku je obvykle dosaženo během 10 dnů. U pacientů s nadměrnou mukózní bronchiální sekrecí je možné po krátkou dobu (asi 2 týdny) přidat na začátku perorální kortikosteroidy.

Pacienti závislí na steroidech

Přípravek Miflonid Breezhaler dovoluje zcela nahradit nebo významně snížit dávku perorálních glukokortikosteroidů při zachované kontrole astmatu. Při zahájení přechodu z léčby perorálními steroidy na přípravek Miflonid Breezhaler, by měli být pacienti v relativně stabilizované fázi. Vysoká dávka budesonidu se podává po dobu asi 10 dnů v kombinaci s dříve užívaným perorálním steroidem. Potom by měla být perorální dávka postupně snižována (např. o 2,5 mg prednisolonu nebo jeho ekvivalentu každý měsíc) až na nejnižší možnou léčebnou dávku. V mnoha případech je možné zcela nahradit perorálně podávané steroidy přípravkem Miflonid Breezhaler.

Během převodu z terapie perorálními steroidy na přípravek Miflonid Breezhaler se u řady pacientů objeví snížení účinku steroidů. Mohou se opakovaně objevit předchozí alergické stavy jako rýma nebo ekzém a pacienti mohou mít problémy s letargií, bolestí svalů a kloubů, někdy s nevolností a zvracením. V těchto

případech může být nutná aktivní pomoc lékaře podporující zachování léčby přípravkem Miflonid Breezhaler a pokračující snižování dávky perorálních steroidů, pokud pro zachování dávky nejsou léčebné důvody. Doporučuje se, aby tyto pacienti u sebe nosili kartičku upozorňující na jejich potenciálně závažný zdravotní stav.

Alergie by měly být léčeny antihistaminiky a/nebo lokálně aplikovanými přípravky, včetně kortikosteroidů. V takových případech může být potřebné dočasně zvýšit dávku perorálních kortikosteroidů. Léčba doplňkovými systémovými kortikosteroidy nebo budesonidem by neměla být ukončena náhle. Po změně léčby ze systémových kortikosteroidů na budesonid je nutné během prvních měsíců léčby pacienta pečlivě sledovat, aby bylo zajištěno, že adrenokortikální rezerva pacienta je natolik dostatečná, že je schopná zvládnout i specifické krizové situace, jako je chirurgický zákrok, úraz nebo závažné infekce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky vedoucí k inhibici CYP3A4

Očekává se, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A4, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

Budesonid je metabolizován především isoenzymem CYP3A4, který je též příčinou výrazného first-pass efektu. Souběžné podávání známých inhibitorů CYP3A4 (např. itraconazol, atazanavir, ketokonazol, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, amiodaron, klarithromycin, telithromycin a erythromycin) může významně zvýšit systémovou expozici budesonidu (viz bod 4.4). Je nutné se vyvarovat současného podávání silných inhibitorů CYP3A4. Pokud to není možné, musí být časový odstup od podání interagujících léčivých přípravků co největší a musí být sledována funkce kůry nadledvin. Je též možné zvážit snížení dávky budesonidu.

Omezené údaje o této interakci u vysokých dávek inhalačního budesonidu naznačují, že může dojít k výraznému zvýšení plazmatických hladin (v průměru 4násobnému), pokud je společně s inhalačním budesonidem (jednotlivá dávka 1000 mikrogramů) podán itraconazol 200 mikrogramů denně.

Látky vedoucí k indukci CYP3A4

Souběžné podávání silných induktorů CYP3A4 (např. rifampicin) může zvýšit metabolismus a snížit systémovou expozici budesonidu (viz bod 5.2). Není známo, zda je též ovlivněna plicní expozice.

Zvýšené plazmatické koncentrace a zesílený účinek kortikosteroidů byly rovněž pozorovány u žen léčených estrogeny a kontracepčními steroidy, tento účinek však nebyl pozorován při současném užívání budesonidu a nízkých dávek kombinovaných perorálních kontraceptiv.

Protože může být potlačena funkce nadledvin, může ACTH stimulační test k diagnostice hypofyzární nedostatečnosti poskytnout nesprávné výsledky (nízké hodnoty).

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Většina výsledků z prospektivních epidemiologických studií a celosvětová data po uvedení přípravku na trh nebyla schopna detekovat zvýšené riziko nežádoucích účinků pro plod a novorozené dítě po užívání inhalovaného budesonidu během těhotenství. Pro plod i matku je důležité pokračovat v adekvátní léčbě astmatu během těhotenství. Jako u jiných léků podávaných během těhotenství, je třeba zvážit prospěch podávání budesonidu pro matku oproti rizikům pro plod. Při léčbě by měla být užitá nejnižší účinná dávka budesonidu nutná k udržení odpovídající kontroly astmatu.

Údaje o přibližně 2000 exponovaných těhotenstvích nenaznačují zvýšené teratogenní riziko spojené s užíváním inhalačního budesonidu. V pokusech na zvířatech indukovaly glukokortikoidy malformace (viz bod 5.3). Vzhledem k doporučeným inhalovaným dávkám se nezdá být tento nálezný pro člověka relevantní. Studie na zvířatech rovněž identifikovaly vliv zvýšeného přívodu glukokortikoidů v prenatálním období na zvýšení rizika zpomalení intrauterinního růstu, výskyt kardiovaskulárních chorob v dospělosti a trvalé změny hustoty glukokortikoidních receptorů, přeměnu neurotransmiterů a chování při podávání subteratogenních dávek. Přípravek by neměl být podáván během těhotenství, pokud očekávaný prospěch nepřeváží možná rizika. Pokud je léčba glukokortikoidy během těhotenství nezbytná, měly by být preferovány inhalační glukokortikoidy, protože mají v porovnání s rovnocennými antiastmatickými dávkami perorálních glukokortikosteroidů menší systémový účinek.

Kojení

Budesonid je vylučován do mateřského mléka. Nicméně, při použití terapeutických dávek budesonidu se neočekává vliv na kojence. Budesonid může být podáván během kojení.

Udržovací léčba inhalačním budesonidem (200 nebo 400 mikrogramů dvakrát denně) u kojících žen s astmatem znamenala pouze zanedbatelnou systémovou expozici budesonidu u kojenců. Ve farmakokinetické studii byla očekávaná denní dávka u dítěte 0,3 % mateřské denní dávky na obou úrovních dávkování a průměrná plazmatická koncentrace byla odhadnuta na 1/600 koncentrace nalezené v plazmě matky, za předpokladu úplné perorální biologické dostupnosti u dítěte. Koncentrace budesonidu ve vzorcích dětské plazmy byly všechny pod limitem stanovení.

Na základě údajů získaných u inhalovaného budesonidu a vzhledem ke skutečnosti, že v rozmezí terapeutických dávek má budesonid lineární farmakokinetiku po nasálním, inhalačním, perorálním nebo rektálním podání, se předpokládá, že expozice kojeneho dítěte bude při terapeutických dávkách budesonidu nízká.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádná data ohledně užívání budesonidu a jeho účinku na fertilitu u lidí. Subkutánně podávaný budesonid neměl u potkanů nežádoucí účinky na fertilitu. Pro ženy ve fertilním věku není k dispozici žádné zvláštní doporučení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie k posouzení vlivu přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Výskyt těchto účinků je však nepravděpodobný.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle frekvence výskytu, která je definována jako: velmi časté $\geq 1/10$; časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 obsahuje nežádoucí účinky hlášené pacienty léčenými budesonidem, nežádoucí účinky jsou seřazeny podle standardních orgánových tříd MedDRA.

Tabulka 1

Infekce and infestace	
Časté	Orofaryngeální kandidóza
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Okamžité a opožděné hypersenzitivní reakce včetně vyrážky, kontaktní dermatitida, urtikaria, angioedém, svědění a anafylaktické reakce
Endokrinní poruchy	
Vzácné	Známky systémových kortikosteroidních účinků, včetně adrenální suprese, retardace růstu*, hypoadrenokorticismus, hyperadrenokorticismus, Cushingův syndrom

Psychiatrické poruchy	
Vzácné	Neklid, nervozita, změny chování (převážně u dětí)
Méně časté	Úzkost, deprese**
Není známo	Poruchy spánku, psychomotorická hyperaktivita, agrese
Oční poruchy	
Méně časté	Katarakta***, rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
Vzácné	Glaukom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Dysfonie, kašel, chraptot, podráždění hrdla
Vzácné	Bronchospasmus, včetně paradoxního bronchospazmu
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Vzácné	Tvorba podlitin
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	Svalový spasmus, třes
Vzácné	Pokles kostní minerální denzity

*viz níže pediatriká populace

**Byly shromážděny údaje v klinických studiích s 13 119 pacienty, kteří užívali inhalační budesonid, a 7 278 pacienty užívajícími placebo. Četnost výskytu úzkosti byla 0,52 % u pacientů užívajících inhalační budesonid a 0,63 % u pacientů užívajících placebo; četnost výskytu deprese byla 0,67 % u pacientů užívajících inhalační budesonid a 1,15 % u pacientů užívajících placebo.

***V placebem kontrolovaných studiích byla katarakta pozorována s četností méně časté také ve skupině s placebem.

U pacientů s nově diagnostikovanou CHOPN je po zahájení terapie inhalačními kortikosteroidy vyšší riziko vzniku pneumonie. Nicméně vážené hodnocení z 8 sdružených klinických hodnocení zahrnujících 4 643 pacientů s CHOPN léčených budesonidem a 3 643 pacientů randomizovaných k léčbě bez inhalačních kortikosteroidů zvýšené riziko pneumonie neprokázalo. Výsledky z prvních 7 z těchto 8 studií byly publikovány jako metaanalýza. Občas se mohou vyskytnout známky nebo příznaky nežádoucích účinků systémových glukokortikosteroidů při podávání inhalačních glukokortikosteroidů, pravděpodobně v závislosti na dávce, době expozice, souběžné a předcházející expozici kortikosteroidu a individuální senzitivitě.

Pediatriká populace

Vzhledem k riziku retardace růstu u pediatriká populace je nutné růst monitorovat tak, jak je popsáno v bodě 4.4.

Chrapot a podráždění hrdla jsou reverzibilní a mizí po přerušení léčby, snížení dávky a/nebo šetření hlasivek. Pokud se objeví orofaryngeální kandidová infekce, doporučuje se pacientům po každém podání vypláchnout ústa vodou nebo vyčistit si zuby zubním kartáčkem. Ve většině případů bude tento stav odpovídat na topickou antifungální léčbu bez nutnosti přerušit léčbu budesonidem.

Jako u jiných inhalačních přípravků se může objevit paradoxní bronchospasmus. Pokud k tomu dojde, musí být léčba budesonidem okamžitě přerušena a stav by měl být neprodleně řešen podáním rychle působícího bronchodilatancia. Pokud je to zapotřebí, měla by být zahájena alternativní léčba.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Akutní toxicita budesonidu je nízká. Krátkodobá inhalace vysokých dávek přípravku může vést k supresi hypotalamo-hypofyzárních-adrenálních funkcí (HPA). Žádná zvláštní urgentní opatření nejsou nutná. Léčba budesonidem by měla pokračovat nejnižšími dávkami dostatečnými pro účinnou kontrolu astmatu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná inhalační léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, inhalancia, glukokortikoidy, ATC kód: R03B A02

Budesonid je kortikosteroid s lokálním účinkem. Jako jiné inhalační glukokortikoidy, vyvolává budesonid farmakologický účinek prostřednictvím interakce s intracelulárními glukokortikoidními receptory. Produkce mnoha různých cytokinů, chemokinů, enzymů a buněčných adhezivních molekul je inhibována. Maximálního prospěchu z léčby inhalovaným budesonidem je dosaženo během přibližně 10 dnů od zahájení léčby. Pravidelné užívání budesonidu snižuje chronický zánět plic u astmatiků. Tím budesonid zlepšuje plicní funkce a projevy astmatu, snižuje bronchiální hyperreaktivitu a předchází exacerbacím astmatu.

Pediatrická populace

Zatímco specifická data pro přípravek Miflonid Breezhaler nejsou dostupná, data pro inhalační budesonid podávaný různými typy inhalátorů dětem ve věku 5-16 let nebyla spojena se zvýšeným výskytem posteriorní subkapsulární katarakty.

Vliv na plazmatickou koncentraci kortisolu:

Studie u zdravých dobrovolníků s budesonidem ukázaly vliv dávky na hladiny kortisolu v plazmě a v moči.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Množství budesonidu deponované v plicích je rychle a zcela absorbováno. Maximálních koncentrací v plazmě je dosaženo 5-10 minut po podání. Kolem 25-30 % jednorázové dávky je deponováno v plicích. Pouze 10-13 % spolknuté frakce inhalované dávky je biologicky dostupné vzhledem k významnému presystémovému metabolismu v játrech.

Distribuce

V koncentračním rozmezí 1 až 100 nmol se na plazmatické proteiny váže 85 až 90 % budesonidu. Budesonid se velmi dobře distribuuje do tkání, distribuční objem budesonidu v rovnovážném stavu je přibližně 183 až 301 litrů.

Budesonid přestupuje do mateřského mléka s poměrem koncentrací mléko/plazma přibližně 0,46. Očekávaná denní dávka u dítěte činí 0,3 % mateřské denní dávky a průměrná plazmatická koncentrace byla odhadnuta na 1/600 koncentrace nalezené v plazmě matky, za předpokladu úplné perorální biologické dostupnosti u dítěte. Při experimentech na zvířatech byly pozorovány vysoké koncentrace budesonidu ve slezině a v lymfatických uzlinách, v thymu, kůře nadledvin, reprodukčních orgánech a v průduškách. Budesonid prostupuje placentární bariérou myší.

Biotransformace

Budesonid není metabolizován v plicích. Po absorpci je budesonid extenzivně metabolizován v játrech a konvertován na metabolity (včetně 6-beta-hydroxybudesonidu a 16-alfa-hydroxyprednisolonu) s nízkou glukokortikosteroidní aktivitou. Clearance je rychlá: 84 l/hod, s krátkým plazmatickým poločasem: 2,8 hod.

Budesonid je metabolizován především isoenzymem CYP3A4 a může být ovlivněn známými inhibitory nebo induktory tohoto enzymu (viz bod 4.5).

Eliminace

U lidských dobrovolníků, kteří inhalovali radioaktivně značený budesonid (pomocí MDI inhalátoru) bylo přibližně 32 % uvolněné dávky nalezeno v moči a 15 % ve stolici.

Po inhalaci nebyl budesonid nalezen v moči, kde byl místo toho nalezen 16 α -hydroxyprednisolon.

Po intravenózním podání má budesonid vysokou plazmatickou clearance (84 l/hod). Eliminační poločas budesonidu byl 2,8 až 5 hodin.

Speciální populace

Starší pacienti

U starších pacientů nebyla farmakokinetika budesonidu podávaného jako přípravek Miflonid Breezhaler studována. Nicméně, omezená data získaná u pacientů nad 65 let věku nenaznačují významné rozdíly ve farmakokinetice starších osob v porovnání s mladšími dospělými po perorálním nebo intravenózním podání budesonidu.

Pediatrická populace

U pediatrické populace nebyla farmakokinetika budesonidu podávaného jako přípravek Miflonid Breezhaler studována. Nicméně, údaje získané u jiných inhalačních přípravků s obsahem budesonidu naznačují, že clearance normalizovaná na tělesnou hmotnost je u dětí ve věku nad 3 roky zhruba o 50 % vyšší než u dospělých.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika budesonidu studována. Bylo však pozorováno, že systémová dostupnost budesonidu byla u pacientů s cirhózou po perorálním podání 2,5krát vyšší než u zdravé kontrolní skupiny. Mírná porucha funkce jater však měla pouze malý vliv na systémovou expozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje ze studií toxicity po opakovaném podání, stejně jako studií kožní dráždivosti, mutagenicity a karcinogenity neodhalily pro člověka při stanovených terapeutických dávkách budesonidu zvláštní riziko.

Glukokortikosteroidy včetně budesonidu měly u zvířat teratogenní účinky, včetně rozštěpu patra a abnormalit skeletu. V terapeutických dávkách je výskyt podobných projevů u člověka považován za nepravděpodobný.

Reprodukční toxicita

U potkanů, kterým se podával inhalovaný budesonid 0,25 mikrogramů/kg nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky. Budesonid podávaný subkutánně prokázal teratogenní účinky v dávce větší než nebo rovné 100 μ g/kg/den u potkanů a v dávce větší než nebo rovné 5 μ g/kg/den u králíků s rozpětím mateřské expozice přibližně 2,4 a 0,24krát maximální inhalovaná dávka 400 mikrogramů/den u lidí, v tomto pořadí, na základě plochy tělesného povrchu. V pre- a postnatálních vývojových studiích, kde se budesonid podával potkanům subkutánně nebyly zjištěny žádné účinky na těhotné potkanní samice nebo jejich potomky. Ukázalo se, tak jako u jiných glukokortikoidů, že subkutánně podávaný budesonid je u potkanů teratogenní a fetotoxický (snížená životaschopnost mláďat). Fetotoxicita byla také zaznamenána u králíků (snížení rychlosti růstu a úmrtní plodů pozorovaná u mateřských toxických hladin dávek).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy (obsahuje malé množství mléčných proteinů).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Miflonid Breezhaler 200 mikrogramů i Miflonid Breezhaler 400 mikrogramů:

PVC/PVDC/Al blistr

Plastový inhalátor (Tělo inhalátoru a víčko jsou vyrobeny z akrylonitril-butadien-styrenu, tlačítka jsou vyrobena z metylmetakrylát-akrylonitril-butadien-styrenu. Jehly a pružiny jsou vyrobeny z nerezavějící oceli.)

Krabička

Velikost balení pro Miflonid Breezhaler 200 mikrogramů i Miflonid Breezhaler 400 mikrogramů:

blistr obsahující 6 x 10 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro pacienta je důležité vědět, že želatinové tobolky se občas mohou rozpadnout a malé množství želatiny se po inhalaci může dostat do úst nebo hrdla. Je třeba pacientovi vysvětlit, že želatina v ústech změkne a lze ji polknout. Rozpad tobolek je možné minimalizovat tím, že tobolka je propichována pouze jednou.

Tobolky se mají vyjímat z blistru bezprostředně před použitím.

Inhalátor je třeba použít s každým novým předepsáním léku. Každý inhalátor je třeba zlikvidovat po využívání balení.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

MIFLONID BREEZHALER 200 mikrogramů: 14/232/00-C

MIFLONID BREEZHALER 400 mikrogramů: 14/233/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. dubna 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 27. března 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 2. 2019