

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Miflonide Breezhaler 200 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)
Miflonide Breezhaler 400 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de 200 microgramos contiene 230 microgramos de budesonida y libera 200 microgramos de budesonida por la boquilla del dispositivo cuando se utiliza con el Miflonide Breezhaler (nombre del dispositivo inhalador).

Cada cápsula de 400 microgramos contiene 460 microgramos de budesonida y libera 400 microgramos de budesonida por la boquilla del dispositivo cuando se utiliza con el Miflonide Breezhaler (nombre del dispositivo inhalador).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Las cápsulas de 200 microgramos contienen 24,77 mg de lactosa monohidrato.

Las cápsulas de 400 microgramos contienen 24,54 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (cápsula dura).

La cápsula de 200 microgramos posee una tapa opaca de color rosa pálido y un cuerpo transparente incoloro y lleva impreso el logotipo BUDE 200.

La cápsula de 400 microgramos posee una tapa opaca de color rosa y un cuerpo transparente incoloro y lleva impreso el logotipo BUDE 400.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Miflonide Breezhaler está indicado en pacientes asmáticos a partir de 6 años de edad para el control antiinflamatorio a largo plazo del asma persistente, incluyendo profilaxis de las exacerbaciones agudas del asma.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosificación deberá ajustarse individualmente a la dosis eficaz menor requerida para el control de los síntomas del asma.

La dosis más baja en una sola cápsula es de 200 microgramos. Si se requiere una dosis única inferior a 200 microgramos, no puede utilizarse este producto.

Miflonide Breezhaler está contraindicado en niños menores de 6 años de edad (ver sección 4.3).

Adultos:

El tratamiento de adultos con asma leve puede iniciarse con la dosis mínima efectiva de 200 microgramos una vez al día.

La dosis diaria recomendada habitualmente es de 200-1.600 microgramos al día repartidos en dos dosis. La dosis de mantenimiento deberá ajustarse a la dosis menor a la que se mantiene el control eficaz del asma.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (a partir de 6 años de edad)

Debido a la ausencia de experiencia clínica en niños menores de 6 años de edad, Miflonide Breezhaler no debe utilizarse en este grupo de edad.

El tratamiento de niños a partir de 6 años con asma leve debe iniciarse con una dosis de 200 microgramos una vez al día. La dosis diaria recomendada habitualmente es de 200-400 microgramos al día dividida en dos dosis. En casos graves de asma pueden ser necesarios hasta 800 microgramos al día en dosis divididas. La dosis de mantenimiento deberá ajustarse a la dosis menor a la que se mantiene el control eficaz del asma.

Pacientes mantenidos con glucocorticosteroides orales

Miflonide Breezhaler puede permitir la sustitución o reducción significativa de la dosis de glucocorticosteroides manteniendo el control del asma. En el momento del cambio de terapia desde esteroides orales a Miflonide Breezhaler, el paciente deberá encontrarse en una fase relativamente estable. Se deberá administrar una dosis alta de budesonida en combinación con el esteroide oral previamente empleado durante aprox. 10 días. Posteriormente, la dosis oral deberá reducirse de manera gradual (por ejemplo en 2,5 mg de prednisona o el equivalente cada mes) al nivel más bajo posible. En muchos casos, es posible sustituir completamente los esteroides orales con Miflonide Breezhaler. Para más información sobre la retirada de los corticosteroides, ver sección 4.4.

Pacientes con insuficiencia renal

No se dispone de datos que sugieran un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En base a los datos farmacocinéticos con budesonida oral es improbable que la exposición sistémica del fármaco pueda verse alterada a un nivel clínicamente significativo en dichos pacientes (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos que sugieran un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, debido a que la budesonida se elimina predominantemente por metabolismo hepático, se deberá tener precaución con el uso de Miflonide Breezhaler en pacientes con insuficiencia hepática grave. En base a los datos farmacocinéticos con budesonida oral, es improbable que los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada muestren una alteración clínicamente significativa en la exposición al fármaco (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No existe evidencia que sugiera que los pacientes mayores de 65 años requieran una dosis diferente de la utilizada en pacientes adultos más jóvenes.

Administración

Al pasar un paciente desde un dispositivo de inhalación a otro debe reajustarse individualmente la dosis. Se recomienda después de cada administración de una dosis, enjuagar completamente la boca con agua y posteriormente escupir el agua del enjuague con el fin de prevenir ronquera, irritación de la garganta e infección por candida en la boca y la garganta, así como para reducir posiblemente el riesgo de efectos sistémicos. Los pacientes deben ser informados de que las cápsulas son sólo para uso por inhalación y no para ser tragadas (ver sección 4.4). El contenido de la cápsula se inhala mediante un dispositivo inhalador denominado Breezhaler.

Se deberá instruir a los pacientes sobre el empleo adecuado del dispositivo de inhalación del Miflonide Breezhaler de acuerdo con las instrucciones de uso para el paciente, a fin de asegurar que el fármaco alcanza las zonas del pulmón deseadas.

Para consultar las instrucciones de uso del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

No deberá utilizarse en niños menores de 6 años.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con tuberculosis pulmonar activa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Naturaleza profiláctica del tratamiento

Debe advertirse a los pacientes de la naturaleza profiláctica del tratamiento con budesonida por inhalación y que debe tomarse de manera regular cada día, incluso en los pacientes asintomáticos, para obtener un control óptimo del asma. Budesonida no alivia un broncoespasmo agudo, y tampoco es apropiada para el tratamiento primario del status asmático ni otros episodios asmáticos agudos.

Enfermedades concomitantes

Se requiere especial precaución en pacientes con trastornos concomitantes como tuberculosis pulmonar quiescente y en pacientes con infecciones fúngicas o virales en las vías respiratorias. Estos pacientes deben ser controlados cuando se traten con Miflonide Breezhaler como tratamiento de mantenimiento en asma.

Es necesario tener especial precaución durante el tratamiento de pacientes con trastornos pulmonares como bronquiectasias y neumoconiosis debido a la posibilidad de infecciones fúngicas.

Exacerbaciones asmáticas

Las exacerbaciones agudas del asma pueden necesitar un aumento de la dosis de budesonida o un tratamiento adicional con una tanda corta de corticosteroides orales y/o un antibiótico, si existe infección. Budesonida no está destinada para un alivio rápido de los episodios agudos del asma donde se requiere un broncodilatador inhalado de corta duración.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros tratamientos por inhalación, en raras ocasiones se puede producir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato en las sibilancias. Si esto se produce, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Miflonide inhalado, se evaluará al paciente y se le instaurará un tratamiento alternativo si es necesario.

Se aconsejará a los pacientes que contacten con su médico si el asma empeora (mayor frecuencia de tratamiento con broncodilatador inhalado de corta duración o síntomas respiratorios persistentes). Se deberá reevaluar al paciente así como la necesidad de aumentar la terapia antiinflamatoria, asimismo debe considerarse un aumento de la dosis de corticosterioide inhalado u oral.

Efectos sistémicos

En particular, cuando se prescriben dosis elevadas durante periodos prolongados de tiempo, pueden presentarse los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados. Sin embargo, es menos probable que aparezcan estos efectos con tratamiento vía inhalatoria que cuando se administran corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen, hiperadrenocorticismos/síndrome de Cushing, características cushingoides, supresión adrenal, reducción de la velocidad del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento, incluyendo hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión o agresión (principalmente en niños). Por lo tanto, es importante que la dosis de corticosteroides inhalados se fije a la dosis menor eficaz para mantener el control del asma. La función hepática reducida afecta a la eliminación de los corticosteroides, causando una menor proporción de eliminación y una exposición sistémica más elevada. Se debe prestar atención a los posibles efectos secundarios sistémicos.

El tratamiento prolongado con dosis elevadas de corticosteroides inhalados, particularmente superiores a la dosis recomendada, puede dar lugar a una supresión adrenal clínicamente significativa. Estos pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia adrenal cuando se exponen a estrés severo. Se deberá considerar una cobertura adicional con corticosteroides sistémicos durante periodos de estrés o de cirugía electiva. Deberá controlarse regularmente la función adrenal al reducir la dosis de esteroide sistémico cuando se pasan pacientes desde corticosteroides sistémicos a corticosteroides inhalados y en aquellos pacientes en los que las dosis elevadas se utilizan durante periodos prolongados.

Efecto sobre el crecimiento

Se recomienda controlar regularmente la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. Si se observa reducción de la velocidad de crecimiento, deberá reevaluarse el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticosteroide inhalado, si es posible, hasta la dosis menor eficaz para controlar los síntomas del asma. Se deben sopesar cuidadosamente los beneficios del tratamiento con corticosteroides y los posibles riesgos de retraso del crecimiento. Además, se debe considerar si remitir al paciente a un especialista respiratorio pediátrico. Se desconocen los efectos a largo plazo de esta disminución en la velocidad de crecimiento asociada con corticoides inhalados, incluyendo el impacto sobre la estatura final en la edad adulta. No se ha estudiado adecuadamente el potencial para alcanzar el crecimiento esperado al interrumpir el tratamiento con corticoides inhalados vía oral.

Medicaciones concomitantes

Deberá evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ketoconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej. algunos antimicóticos azoles, inhibidores de la proteasa del VIH y antibióticos macrólidos) (ver sección 4.5).

Puede producirse candidiasis oral durante el tratamiento con corticosteroides inhalados. Esta infección puede necesitar tratamiento con terapia antifúngica adecuada y en algunos pacientes puede ser necesaria la interrupción del tratamiento (ver también sección 4.2).

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC) que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Uso en deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Precauciones especiales:

Pacientes que inician tratamiento con esteroides

Habitualmente se alcanza un efecto terapéutico en 10 días. En pacientes con secreción excesiva de moco en los bronquios, se puede administrar inicialmente un régimen corto adicional de corticosteroides orales (aprox. 2 semanas).

Pacientes corticodependientes

En el momento del paso desde esteroides orales a Miflonide Breezhaler, el paciente deberá encontrarse en una fase relativamente estable. Se deberá administrar una dosis alta de budesonida en combinación con el esteroide oral previamente empleado durante aprox. 10 días. Posteriormente, la dosis oral deberá reducirse de manera gradual (por ejemplo en 2,5 mg de prednisolona o el equivalente cada mes) al nivel más bajo posible. En muchos casos, es posible sustituir completamente los esteroides orales con Miflonide Breezhaler.

Durante el paso del tratamiento con esteroides orales a Miflonide Breezhaler ciertos pacientes experimentarán un efecto esteroideo general reducido. Los síntomas alérgicos previos como rinitis y eczema pueden volver a aparecer y los pacientes pueden padecer letargia, dolor muscular o articular y, a

veces, náuseas y vómitos. En estos casos, puede ser necesario un apoyo médico activo con el fin de animar a los pacientes a continuar el tratamiento con Miflonide Breezhaler y continuar la retirada de los esteroides orales, a menos que no esté justificado médicamente.

Las alergias deberán tratarse con antihistamínicos y/o preparados tópicos, incluyendo corticosteroides tópicos. Un aumento temporal de la dosis de esteroide oral también puede estar justificado. El tratamiento con corticosteroides sistémicos suplementarios o budesonida no debe interrumpirse bruscamente. Debe tenerse especial precaución durante los primeros meses de cambio desde corticosteroides sistémicos a budesonida, con el fin de asegurar que la reserva adrenocortical del paciente es adecuada para situaciones de crisis específicas como son traumatismos, cirugía o infecciones graves.

Vía de administración incorrecta

Existen informes de pacientes que han ingerido cápsulas de Miflonide Breezhaler por error, en lugar de colocarlas en el dispositivo para inhalación. La mayoría de estas ingestiones no estuvieron asociadas con efectos adversos. Los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes sobre el uso correcto de Miflonide Breezhaler (ver sección 4.2). Si el paciente en tratamiento con Miflonide Breezhaler no presenta mejoría en la respiración, el profesional sanitario debe preguntar al paciente cómo está usando Miflonide Breezhaler.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Agentes que actúan en la inhibición de la CYP3A4

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A4, incluyendo productos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos adversos sistémicos. Se debe evitar esta combinación a menos que el beneficio supere al aumento del riesgo de efectos adversos asociados a corticosteroides de uso sistémico, en cuyo caso se debe monitorizar a los pacientes en cuanto a la aparición de efectos adversos producidos por corticosteroides sistémicos.

La principal vía del metabolismo de budesonida y también la causa de un metabolismo de primer paso importante es la catalización por el CYP3A4. La administración concomitante de los inhibidores conocidos del CYP3A4 (p.ej. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina, telitromicina y eritromicina) puede incrementar de forma importante la exposición sistémica a budesonida (ver sección 4.4). Deberá evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre las administraciones de los fármacos que interaccionan deberá ser tan largo como sea posible y deberá controlarse la función corticoadrenal. También puede considerarse una reducción de la dosis de budesonida.

Los datos limitados existentes sobre esta interacción para dosis elevadas de budesonida inhalada indican que pueden producirse aumentos importantes en los niveles plasmáticos (un promedio de 4 veces) si se administra el itraconazol, 200 mg una vez al día, concomitantemente con budesonida inhalada (dosis única de 1.000 µg).

Agentes que actúan en la inducción de la CYP3A4

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (p.ej. rifampicina) incrementa el metabolismo de budesonida y disminuye su exposición sistémica (ver sección 5.2). Se desconoce si la exposición pulmonar está afectada.

Se ha observado aumento de las concentraciones plasmáticas y del efecto de los corticosteroides en mujeres también tratadas con estrógenos y anticonceptivos esteroideos, sin embargo no se ha observado efecto con budesonida y la ingesta concomitante de la combinación de anticonceptivos orales de dosis bajas.

Debido a que la función adrenal puede estar suprimida, una prueba de estimulación con ACTH para el diagnóstico de insuficiencia hipofisaria puede mostrar falsos resultados (valores bajos).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados ni bien controlados de Miflonide en mujeres embarazadas. La mayoría de los resultados de los estudios epidemiológicos prospectivos y de los datos poscomercialización a nivel mundial, no han podido detectar un aumento del riesgo de efectos adversos para el feto ni para los recién nacidos por el uso de budesonida inhalada durante el embarazo. Es importante, tanto para el feto como para la madre, mantener un tratamiento adecuado para el asma durante el embarazo. Al igual que con otros medicamentos administrados durante el embarazo, el beneficio de la administración de budesonida para la madre debe superar a los riesgos para el feto.

Se debe usar la dosis mínima efectiva de budesonida necesaria para mantener un control adecuado del asma.

Los datos de aproximadamente 2.000 embarazos expuestos indicaron que no había un mayor riesgo teratogénico asociado con el uso de budesonida inhalada. Los glucocorticoides demostraron en estudios en animales que inducen malformaciones (ver sección 5.3). No es probable que esto sea relevante para humanos teniendo en cuenta las dosis de inhalación recomendadas.

Los estudios en animales han identificado asimismo, una participación del exceso de glucocorticoides prenatal en el mayor riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino, enfermedad cardiovascular en el adulto y cambios permanentes en la densidad del receptor de glucocorticoides, recambio de neurotransmisores y comportamiento a exposiciones por debajo del intervalo de dosis teratogénica.

.

Lactancia

La budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas de budesonida no se prevén efectos sobre el lactante. La budesonida puede utilizarse durante la lactancia.

El tratamiento de mantenimiento con budesonida inhalada (200 ó 400 microgramos dos veces al día) en mujeres asmáticas en periodo de lactancia dió como resultado una exposición sistémica insignificante a budesonida en niños lactantes. En un estudio farmacocinético, la dosis diaria estimada en lactantes fue del 0,3% de la dosis diaria materna para ambos niveles de dosis, y la concentración plasmática media en lactantes se estimó en el 0,17% de las concentraciones observadas en el plasma materno, asumiendo una biodisponibilidad oral completa en lactantes. Las concentraciones de budesonida en las muestras de plasma de lactantes fueron todas inferiores al límite de cuantificación. En base a los datos de budesonida inhalada y al hecho de que la budesonida exhibe propiedades farmacocinéticas lineales en los intervalos de dosis terapéutica después de la administración nasal, inhalada, oral y rectal, se espera que la exposición a lactantes, a dosis terapéuticas de budesonida, sea baja.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre el uso de budesonida y sus efectos sobre la fertilidad en humanos. No se observó ningún efecto adverso relacionado con la fertilidad en ratas a las que se administró budesonida por vía subcutánea. No existe ninguna recomendación especial para mujeres en edad fértil.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se considera poco probable que se presente un efecto de este tipo.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas están agrupadas de acuerdo con la frecuencia, que se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La tabla 1 contiene las reacciones adversas comunicadas de pacientes tratados con budesonida, agrupadas de acuerdo con las clases de órganos estándar de medDRA.

Infecciones e infestaciones	
Frecuente	Candidiasis orofaríngea
Trastornos del sistema inmunológico	
Rara	Reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada incluyendo erupción cutánea, dermatitis de contacto, urticaria, angioedema, prurito y reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	
Rara	Signos y síntomas de efectos corticosteroideos sistémicos, incluyendo supresión adrenal, reducción de la velocidad del crecimiento*, hipoadrenocorticismo, hiperadrenocorticismo, síndrome de Cushing
Trastornos psiquiátricos	
Rara	Agitación, nerviosismo, depresión, cambios en el comportamiento (principalmente en niños)
Poco frecuente	Ansiedad, depresión**
Frecuencia no conocida	Alteraciones del sueño, hiperactividad psicomotora, agresión
Trastornos oculares	
Poco frecuente	Cataratas***, visión borrosa****
Rara	Glaucoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente	Disfonía, tos, ronquera, irritación de garganta
Rara	Broncoespasmo, incluyendo broncoespasmo paradójico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Rara	Hematomas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuente	Espasmo muscular, temblor
Rara	Disminución de la densidad mineral ósea

*ver población pediátrica a continuación

** Se han agrupado datos de ensayos clínicos con 13.119 pacientes a los que se administró budesonida inhalada y 7.278 pacientes con placebo. La frecuencia de la ansiedad fue 0,52% con budesonida inhalada y de 0,63% con placebo; para la depresión la frecuencia fue de 0,67% con budesonida inhalada y de 1,15% con placebo.

*** En los estudios controlados con placebo, las cataratas se observaron por igual con poca frecuencia en el grupo placebo.

**** Ver sección 4.4.

Existe un riesgo incrementado de neumonía en pacientes con tratamiento de inicio con corticosteroides inhalados para EPOC diagnosticada recientemente. Sin embargo, una evaluación ponderada de 8 ensayos clínicos agrupados incluyendo 4.643 pacientes con EPOC tratados con budesonida y 3.643 pacientes

randomizados a tratamientos no corticosteroideos inhalados, no demostró un mayor riesgo de neumonía. Los resultados de los 7 primeros de los 8 ensayos se han publicado como un metaanálisis. Ocasionalmente, los signos y síntomas de efectos adversos con glucocorticoides sistémicos pueden ocurrir con glucocorticoides inhalados, probablemente dependiendo de la dosis, tiempo de exposición, exposición a corticosteroides concomitante y previa y sensibilidad individual.

Población pediátrica

Debido al riesgo de retraso en el crecimiento en la población pediátrica, debe controlarse el crecimiento tal y como se describe en la sección 4.4.

Ronquera e irritación de la garganta que es reversible y desaparece al interrumpir el tratamiento o al reducir la dosis y/o descansar la voz. Si se produce infección por candida en la orofaringe, se aconseja a los pacientes que se enjuaguen su boca con agua o que se cepillen los dientes tras cada administración. En la mayoría de los casos, esta condición responde a una terapia antifúngica tópica sin tener que interrumpir el tratamiento con budesonida.

Al igual que con otros tratamientos administrados por inhalación, es posible la aparición de un broncoespamo paradójico. Si se presentara, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con budesonida e instituir una terapia alternativa, si es necesario, y debe administrarse inmediatamente tratamiento con un broncodilatador inhalado de acción rápida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La toxicidad aguda de budesonida es baja. La supresión de la función hipotalámico-hipófiso-suprarrenal (HPA) es el principal efecto dañino que puede resultar después de inhalar dosis elevadas del fármaco durante un corto periodo de tiempo. No es necesario tomar ninguna acción especial de emergencia. El tratamiento con Miflonide debe continuarse a la dosis menor a la que se mantiene el control eficaz del asma.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros medicamentos para alteraciones obstructivas de las vías respiratorias, inhalatorios; Glucocorticoides. Código ATC: R 03 BA 02

Budesonida es un corticosteroide con acción tópica. Al igual que con otros glucocorticoides por inhalación, la budesonida ejerce su efecto farmacológico mediante la interacción con receptores de glucocorticoides intracelulares. Se inhibe la producción de diferentes citocinas, quimiocinas, enzimas y moléculas de adhesión celular. El máximo beneficio del tratamiento con budesonida polvo para inhalación se alcanza a los 10 días del inicio del tratamiento aproximadamente. El uso regular de la budesonida reduce la

inflamación crónica de los pulmones asmáticos. Por lo tanto, la budesonida mejora la función pulmonar y los síntomas del asma, reduce la hiperreactividad bronquial y previene las exacerbaciones del asma.

Población pediátrica

Si bien no hay datos específicos disponibles para Miflonide Breezhaler, los datos de budesonida inhalada liberada a través de diferentes tipos de inhaladores en 157 niños de 5-16 años no se asociaron con una mayor incidencia de catarata subcapsular posterior.

Influencia sobre la concentración de cortisol en plasma

Los estudios realizados en voluntarios sanos con budesonida han mostrado efectos relacionados con la dosis en plasma y cortisol urinario. A la dosis recomendada, los datos de otros productos con budesonida inhalada demostraron, de forma significativa, menos efecto sobre la función adrenal que prednisona 10 mg, como se demostró por la prueba de ACTH.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La cantidad de budesonida depositada en los pulmones se absorbe rápida y completamente. Tras la administración se alcanza la concentración máxima en 5-10 minutos. Aproximadamente el 25-30% de una dosis única se deposita en los pulmones. Únicamente del 10 al 13% de la fracción tragada de una dosis inhalada es biodisponible debido al metabolismo presistémico significativo en el hígado.

Distribución

La unión de budesonida a proteínas plasmáticas es del 85 al 90% por encima del intervalo de concentración de 1 a 100 nmol. La budesonida se distribuye ampliamente en los tejidos y su volumen de distribución en el estado estacionario es de 183 a 301 litros aproximadamente.

La budesonida pasa a la leche materna, con una proporción de concentración de la leche al plasma de 0,46 aproximadamente. La dosis diaria estimada en lactantes es del 0,3% de la dosis diaria materna, y la concentración plasmática media en lactantes se estimó en 1/600avo de las concentraciones observadas en el plasma materno, asumiendo que se haya producido una biodisponibilidad oral completa en lactantes.

Biotransformación

La budesonida no se metaboliza en los pulmones. Tras la absorción, la budesonida se metaboliza extensamente en el hígado y se convierte en metabolitos (incluyendo 6β- hidroxibudesonida y 16α- hidroxiprednisolona) con baja actividad de glucocorticoide.

La principal vía de metabolismo de budesonida es vía CYP3A4 y puede estar afectada por inhibidores conocidos o inductores de esta enzima (ver sección 4.5).

Absorción

La cantidad de budesonida depositada en los pulmones se absorbe rápida y completamente. Tras la administración se alcanza la concentración máxima en 5-10 minutos. Aproximadamente el 25-30% de una dosis única se deposita en los pulmones. Únicamente del 10 al 13% de la fracción tragada de una dosis inhalada es biodisponible debido al metabolismo presistémico significativo en el hígado.

Distribución

La unión de budesonida a proteínas plasmáticas es del 85 al 90% por encima del intervalo de

concentración de 1 a 100 nmol. La budesonida se distribuye ampliamente en los tejidos y su volumen de distribución en el estado estacionario es de 183 a 301 l aproximadamente.

La budesonida pasa a la leche materna, con una proporción de concentración de la leche al plasma de 0,46 aproximadamente. La dosis diaria estimada en lactantes es del 0,3% de la dosis diaria materna, y la concentración plasmática media en lactantes se estimó en 1/600avo de las concentraciones observadas en el plasma materno, asumiendo una biodisponibilidad oral completa en lactantes.

Metabolismo o Biotransformación

La budesonida no se metaboliza en los pulmones. Tras la absorción, la budesonida se metaboliza extensamente en el hígado y se convierte en metabolitos (incluyendo 6 β - hidroxibudesonida y 16 α - hidroxiprednisolona) con baja actividad de glucocorticoide.

La principal vía de metabolismo de budesonida es vía CYP3A4 y puede estar afectada por inhibidores conocidos o inductores de esta enzima (ver sección 4.5).

Eliminación

En voluntarios humanos que inhalaban budesonida radiomarcada (mediante un inhalador contador de dosis), el 32% aproximadamente de la dosis liberada se recuperó en la orina y el 15% en las heces. Tras la inhalación, no se detectó budesonida en la orina donde se detectó como 16 α - hidroxiprednisolona. La budesonida muestra un aclaramiento plasmático elevado (84 l/h) tras la dosis intravenosa. La semivida de eliminación de budesonida fue de 2,8 a 5 h aproximadamente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se ha estudiado la farmacocinética de budesonida cuando se administra como Miflonide Breezhaler en pacientes geriátricos. Sin embargo, en base a los datos limitados en pacientes mayores de 65 años, sugieren que no hay diferencia significativa en la farmacocinética en pacientes de edad avanzada comparado con adultos más jóvenes, después de la administración oral e intravenosa de budesonida.

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética de budesonida cuando se administra como Miflonide Breezhaler en la población pediátrica. Sin embargo, los datos con otros medicamentos de budesonida inhalada sugieren que el aclaramiento normalizado por el peso corporal en niños mayores de 3 años es aproximadamente el 50% más elevado comparado con adultos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de budesonida inhalada en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, se notificó que la biodisponibilidad sistémica de budesonida era 2,5 veces más elevada después de la administración oral en pacientes con cirrosis comparado con controles sanos. Se notificó que la insuficiencia hepática leve tiene un ligero efecto sobre la exposición sistémica de budesonida oral.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos obtenidos de los estudios de toxicidad de dosis repetida, así como de los estudios de sensibilización de la piel, mutagenicidad y carcinogenicidad con budesonida no revelaron riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas establecidas.

Toxicidad para la reproducción

Los glucocorticoides, incluido budesonida, producen efectos teratogénicos en animales, incluyendo fisura palatina y anomalías en el esqueleto. Se considera improbable que se produzcan efectos similares en humanos a las dosis terapéuticas.

No hubo efectos teratogénicos en ratas a las que se administraron 0,25 microgramos/kg de budesonida inhalada, La administración subcutánea de budesonida mostró efectos teratogénicos a dosis iguales o superiores a 100 µg/kg/día en ratas o iguales a 5 µg/kg/día en ratones, con márgenes de exposición materna de aproximadamente 2,4 y 0,24 veces la dosis humana máxima inhalada de 400 µg/día, respectivamente, basado en el área de superficie corporal. No hubo efectos en las ratas preñadas ni en sus crías en un estudio de desarrollo pre y posnatal en el que se administró budesonida vía subcutánea a ratas. Al igual que con otros glucocorticoides, la budesonida administrada vía subcutánea a ratas ha demostrado ser teratogénica y fetotóxica (disminución de la viabilidad de las crías). También se ha observado fetotoxicidad en conejos (reducción en la velocidad del crecimiento y muerte fetal observada a niveles de dosis maternas tóxicas).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato (que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No almacenar por encima de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tiras de blíster de PVC/PVDC/Aluminio. Cada blíster contiene 10 cápsulas duras. Envases unitarios que contienen 2x10 o 6x10 cápsulas con 1 inhalador.

Envases múltiples que contienen 120 cápsulas (2 envases unitarios de 6x10) con 2 inhaladores.

Envases múltiples que contienen 180 cápsulas (3 envases unitarios de 6x10) con 3 inhaladores.

Puede que no se comercialicen todos los envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Es importante que el paciente comprenda que la cápsula de gelatina puede, muy ocasionalmente, romperse en pequeños trozos de gelatina que llegan a la boca o a la garganta tras la inhalación. Puede asegurarse al paciente que la gelatina se ablandará en la boca y que puede tragarse. La tendencia de rotura de la cápsula se minimiza si no se perfora la cápsula más de una vez.

Solamente deberá extraerse la cápsula del blíster inmediatamente antes de su uso.

Instrucciones de uso y manipulación

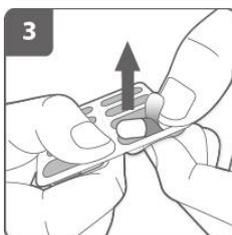


Retire el capuchón.



Abra el inhalador:

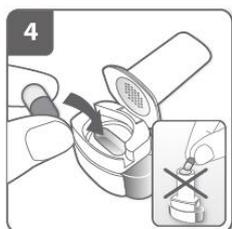
Sujete firmemente la base del inhalador e incline la boquilla. De esta manera se abrirá el inhalador.



Prepare la cápsula:

Inmediatamente antes del uso, con las manos secas extraiga una cápsula del blíster.

No trague la cápsula



Introduzca la cápsula:

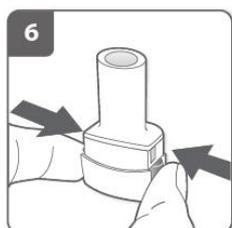
Introduzca la cápsula en el compartimento para la cápsula.

No coloque nunca una cápsula directamente en la boquilla.



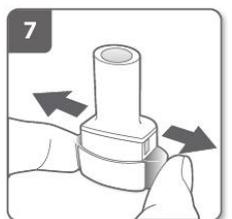
Cierre el inhalador:

Cierre el inhalador hasta que oiga un “clic”.

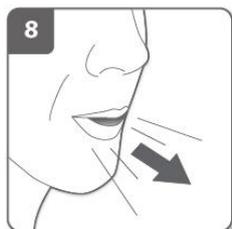


Perfore la cápsula:

- Sujete el inhalador en posición vertical con la boquilla hacia arriba.
- Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. **Realice esta operación sólo una vez.**
- Deberá oír un “clic” en el momento en que se perfore la cápsula.

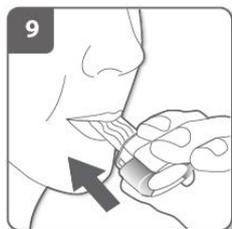


Suelte completamente los pulsadores.

**Espire**

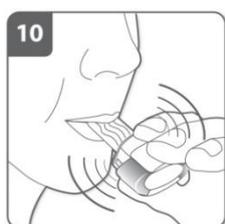
Antes de introducir la boquilla en su boca, espire completamente.

No sople dentro de la boquilla.

**Inhale el medicamento**

Para inhalar el medicamento profundamente en sus vías respiratorias:

- Sujete el inhalador como se muestra en la figura. Los pulsadores deben quedar situados a la derecha e izquierda. No presione los pulsadores.
- Introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios firmemente en torno a ella.
- Inspire de forma rápida y constante y tan profundamente como pueda.

**Nota:**

Cuando inspire a través del inhalador, la cápsula girará en la cámara y usted deberá oír un zumbido. Notará un gusto dulce cuando el medicamento penetre en sus pulmones.

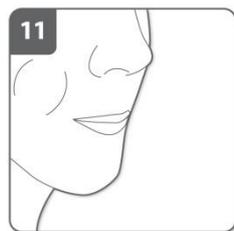
Información adicional

Ocasionalmente, pequeños fragmentos de la cápsula pueden atravesar el filtro y entrar en su boca. Si esto ocurre usted podrá notar las partículas en su lengua. Tragar o inhalar esas partículas no es perjudicial. La probabilidad de que las cápsulas se destruyan aumenta si la cápsula se perfora más de una vez (paso 6).

Si no oye un zumbido

La cápsula puede estar atascada en el compartimento. Si esto ocurre:

- Abra el inhalador y libere la cápsula con cuidado dando golpecitos en la base del mismo. No presione los pulsadores.
- Cierre el inhalador e inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 8 y 9.



Contenga la respiración

Después de que haya inhalado el medicamento:

- Contenga la respiración durante un mínimo de 5-10 segundos o todo lo posible mientras no le resulte incomodo, al tiempo que extrae el inhalador de la boca.
- Seguidamente espire.
- Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula.

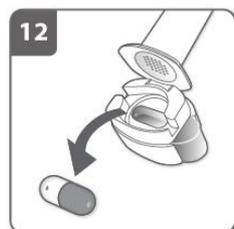
Si queda polvo en la cápsula:

- Cierre el inhalador.
- Repita los pasos 8, 9, 10 y 11.

La mayoría de las personas son capaces de vaciar la cápsula en una o dos inhalaciones.

Información adicional

Si la cápsula está vacía, es que ha recibido suficiente cantidad de su medicamento.



- Abra de nuevo la boquilla, y elimine la cápsula vacía extrayéndola del compartimento para la cápsula. Coloque la cápsula vacía en la basura de su casa.

Si le han prescrito más de una cápsula, repita los pasos 3-12 las veces necesarias.

Después de que haya acabado de tomar su medicina

- Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón.

Enjuague bien su boca con agua después de usar su medicina. Escupa el agua tras el enjuague. Esto reducirá el riesgo de desarrollar una infección fúngica (muguet) en la boca.

No conserve cápsulas sin perforar en el inhalador.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Miflonide Breezhaler 200 microgramos: 63.197
Miflonide Breezhaler 400 microgramos: 63.198

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11/jul/2000

Fecha de la última revalidación: 21/abr/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2017