

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Miflonide, 200 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslis

Miflonide, 400 mikrogrammi inhalatsioonipulber kõvakapslis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel inhalatsioonipulbriga sisaldab 200 mikrogrammi või 400 mikrogrammi budesoniidi.
INN. *Budesonidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Laktoos (üks kõvakapsel sisaldab 25 mg laktoosi).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber kõvakapslis.

Miflonide 200 mikrogrammi kapsli kaas on läbipaistmatu heleroosa ja kapsli keha on läbipaistev värvitu ning sellel on märgistus "Φ/BUDE 200".

Miflonide 400 mikrogrammi kapsli kaas on läbipaistmatu roosa ja kapsli keha on läbipaistev värvitu ning sellel on märgistus "Φ/BUDE 400".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Püsiva astma pikaajaline põletikuvastane ravi, sealhulgas astma ägenemise vältimine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Budesoniidi annustamine on individuaalne. Säilitusravi väikseim sümptomite kontrolli tagav annus võib olla patsientidel erinev. Budesoniidi manustatakse regulaarselt iga päev. Inhalaatori vahetamisel tuleb individuaalselt ka annus uuesti tiitrida. Suu ja neelu kandidiaasi tekke vältimiseks on vajalik pärast ravimi igat manustamist loputada suud veega ja loputusvesi välja sülitada (vt lõik 4.4 ja lõik 4.8). Suu loputamine aitab vältida ka kurguärritust ja vähendada süsteemsete toimete riski.

Kapslis sisalduv inhaleeritav pulber manustatakse spetsiaalse inhalaatori Aerolizer abil. Ravimi õige manustamise tagamiseks peab arst või tervisehoiutöötaja:

- juhendama patsienti Aerolizer'it juhendi järgi õigesti kasutama, et ravim jõuaks kopsus sihtmärkkohta
- teavitama patsienti, et need kapslid on ainult inhaleerimiseks ning kapslit ei tohi alla neelata (vt lõik 4.4)

Täpne kasutusjuhend on pakendi infolehes.

Ühes kapslis on väikseim annus 200 mikrogrammi. Kui üksikannus peab olema väiksem kui 200 mikrogrammi, ei saa seda ravimit kasutada.

Täiskasvanud:

Kerge raskusastmega astmaga täiskasvanud patsientidel võib ravi alustada minimaalse terapeutiliselt efektiivse annusega, 200 mikrogrammi üks kord ööpäevas. Tavaline säilitusannus on 200...400 mikrogrammi kaks korda ööpäevas (vastab 400 ... 800 mikrogrammile ööpäevasele annusele).

Astma ägenemise korral või eelnevalt suukaudseid glükokortikosteroide kasutanud patsiendi üleminekul inhaleeritavale budesoniidravile või suukaudsete glükokortikosteroidide annuse vähendamisel võib annust suurendada kuni 1600 mikrogrammini ööpäevas jaotatuna 2...4 manustamiskorrale.

Patsientide erirühmad

Lapsed (alates kuue aasta vanusest):

Kliiniliste andmete puudumise tõttu alla 6-aastastel lastel ei tohi Miflonide selles vanuserühmas kasutada.

Kerge raskusastmega astmaga lastel võib ravi alustada annusega 200 mikrogrammi üks kord ööpäevas. Tavaline säilitusannus on 100...200 mikrogrammi kaks korda ööpäevas (vastab 200 ... 400 mikrogrammile ööpäevasele annusele). Maksimalne ööpäevane annus lastel on 800 mikrogrammi (jaotatuna 2 manustamiskorraks).

Säilitusannus tuleb tiitrida väikseimaks terapeutiliselt efektiivseks annuseks, mis hoiab astma kontrolli all.

Neerukahjustus

Puuduvad kliinilised uuringud neerukahjustusega patsientidel. Suukaudse budesoniidi farmakokineetiliste andmete põhjal on ebatõenäoline, et nimetatud patsientidel ravimi süsteemne toime muutub kliiniliselt olulisel määral (vt lõik 5).

Maksakahjustus

Puuduvad kliinilised uuringud maksakahjustusega patsientidel. Kuna budesoniid eemaldatakse peamiselt maksa ainevahetuse kaudu, siis tuleks raske maksakahjustusega patsientidel Miflonide kasutada ettevaatusega. Suukaudse budesoniidi farmakokineetiliste andmete põhjal on ebatõenäoline, et kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ravimi toime muutub kliiniliselt olulisel määral (vt lõik 5).

Eakad (üle 65 aasta vanused)

Puuduvad kliinilised uuringud üle 65-aastastel patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus budesoniidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes.
- Ravim on vastunäidustatud aktiivse kopsutuberkuloosiga patsientidele.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi profülaktiline toime

Patsientidele tuleb selgitada, et inhaleeritavat budesoniidi kasutatakse bronhiaalastma ägenemise ennetamiseks ning ravimit tuleb tarvitada regulaarselt iga päev ka sümptomite puudumisel. Budesoniid ei leevenda ägeda bronhospasmiga seisundeid, samuti pole see näidustatud *status asthmaticus*'e esmaseks raviks või teiste bronhiaalastma ägedate seisundite raviks.

Erilist tähelepanu vajavad latentse kopsutuberkuloosiga patsiendid ja hingamisteede seen- või viirusnakkustega patsiendid.

Kaasuvad seisundid

Eriline ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on latentne kopsutuberkuloos või hingamisteede seen- või viirusinfektsioon.

Ravimit tuleb manustada ettevaatusega bronhiektiiaasiatega ja pneumokonioosiga patsientidele, kuna hingamisteede seennakkuste risk võib suurened.

Astma ägenemine

Raske bronhiaalastma ägenemise ajal tuleb kaaluda inhaleeritava budesoniidi annuse suurendamist või läbi viia lühiajaline ravikuur suukaudsete glükokortikosteroididega ning hingamisteede põletiku korral

ka antibiootikumidega. Budesoniid ei ole ette nähtud ägedate astmahoogude kiireks leevendamiseks, milleks kasutatakse inhaleeritavat lühitoimelist bronhodilataatorit.

Paradoksaalne bronhospasm

Nagu ka muu inhaleeritava ravi puhul, võib harvadel juhtudel tekkida paradoksaalne bronhospasm, mis avaldub kiiresti süveneva hingamisraskusena pärast ravimi manustamist. Sellisel juhul tuleb ravi inhaleeritava budesoniidiga otsekohe lõpetada, hinnata patsiendi seisundit ja vajadusel alustada muud ravi. Astma halvenemisel (sagenenud vajadus kasutada lühitoimelist inhaleeritavat bronhodilataatorit või püsivad respiratoorsed sümptomid) peaksid patsiendid pöörduma arsti poole. Sellisel juhul tuleks patsiendi seisundit uuesti hinnata ja kaaluda põletikuvastase ravi tõstmist, inhaleeritavate või suukaudsete kortikosteroidide annuse suurendamist.

Süsteemsed toimed

Suurte annuste pikaajalisel manustamisel võib inhaleeritavate kortikosteroidide kasutamisel ilmned ka steroidide süsteemne toime. Tõenäosus süsteemsete toimete tekkeks on inhaleeritava ravi korral tunduvalt väiksem kui suukaudse kortikosteroidravi korral. Võimalikeks süsteemseteks kõrvaltoimeteks on neerupealiste funktsiooni supressioon, hüperadrenokortitsism (Cushingi sündroom), lastel ja noorukitel kasvupeetus, osteoporoos, katarakt ja glaukoom, ülitundlikkusreaktsioonid ja harvem mitmed psühholoogilised või käitumishäired, sealhulgas psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressioon (peamiselt lastel). Seepärast on oluline, et inhaleeritavate kortikosteroidide annus oleks viidud väikseimale astma kontrolli tagavale tasemele (vt lõik 4.8).

Maksafunktsiooni langus mõjutab kortikosteroidide eliminatsiooni, põhjustades aeglasemat eritumist ja suuremat süsteemset ekspositsiooni. Pöörata tähelepanu võimalikele süsteemsetele kõrvaltoimetele.

Toime kasvule

Pikaajalisel inhaleeritavate kortikosteroididega ravitavatel lastel on soovitatav regulaarselt jälgida kasvu. Kasvu aeglustumisel tuleb ravi uuesti hinnata eesmärgiga vähendada inhaleeritavate kortikosteroidide annust ja võimalusel viia see väikseimale astma kontrolli tagavale tasemele. Hoolikalt tuleb kaaluda kortikoidsteroidravist saadava kasu ja võimaliku kasvu aeglustava toime riski suhet. Lisaks peaks kaaluma patsiendi suunamist vastava eriala pediatrile juurde. Inhaleeritavate kortikosteroididega seostatava kasvupeetuse pikaajalised mõjud ja mõju täiskasvanu kasvule ei ole teada. Võimalust kasvus „järele võtta“ peale inhaleeritavate kortikosteroidide ravi lõpetamist, ei ole piisavalt uuritud.

Samaaegselt kasutatavad ravimpreparaadid

Hoiduda tuleb samaaegselt ravist itrakonasooli, atazanaviiri, ketokonasooli, ritonaviiri või teiste tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt mitmed asooli tüüpi antimükootikumid, HIV proteaasi inhibiitorid ja makroliidantibiootikumid) (vt lõik 4.5).

Inhaleeritavate kortikosteroidide suurte, eriti soovitatust suuremate annuste pikaajalisel kasutamisel võib tekkida kliiniliselt oluline neerupealiste supressioon. Tugeva stressiga kokkupuutel võivad nendel patsientidel tekkida neerupealiste puudulikkuse nähud ja sümptomid. Stressiperioodidel või plaaniliste operatsioonide korral tuleks kaaluda täiendava süsteemse kortikosteroidravi kasutamist.

Neerupealiste funktsiooni tuleb regulaarselt kontrollida süsteemse hormooni annuse vähendamisel, kui patsient viiakse üle süsteemselt kortikosteroidravilt inhaleeritavale kortikosteroidile, samuti patsientidel, kellel kasutatakse pikaajaliselt suuri annuseid.

200-mikrogrammised kapslid sisaldavad 24,77 mg laktoosmonohüdraati; 400-mikrogrammised kapslid sisaldavad 24,54 mg laktoosmonohüdraati. See kogus ei kutsu esile laktoositalumatuse reaktsioone.

Ravi ajal inhaleeritavate kortikosteroididega võib tekkida suuõõne kandidiaas. See nakkus võib vajada sobivat seenevastast ravi ning mõnedel patsientidel võib vajalikuks osutuda ravi katkestamine (vt ka lõik 4.2).

Erihoiatused:

Glükokortikosteroidraviga alustavad patsiendid.

Ravimi terapeutiline toime saabub tavaliselt 10 ööpäeva jooksul. Bronhide suurenenud limaerituse korral võib kaaluda lisaks lühikese (2-nädalase) ravikuuri läbiviimist suukaudsete glükokortikosteroididega.

Glükokortikosteroide kasutavad patsiendid.

Miflonide kasutamisel võib välja vahetada või oluliselt vähendada suukaudsete glükokortikosteroidide annust, säilitades astma kontrolli. Patsiendid, kellel on plaanis suukaudsetelt glükokortikosteroididelt üleminek inhaleeritavatele steroididele, peaks bronhiaalastma olema eelnevalt kompenseeritud. Paralleelselt suukaudse glükokortikosteroidiga tuleks inhaleeritavat budesoniidi kasutada suures annuses umbes 10 päeva jooksul. Seejärel vähendatakse järk-järgult suukaudse glükokortikosteroidi annust (näiteks vähendades prednisolooni ööpäevast annust 2,5 mg võrra kuus) kuni väikseima võimaliku annuseni. Süsteemset kortikosteroidravi või suukaudselt manustatud budesoniidravi ei tohi järsult lõpetada, vaid see peab toimuma aeglaselt. Paljudel juhtudel on võimalik suukaudne kortikosteroid täielikult asendada Miflonide'ga.

Erilist tähelepanu vajavad patsiendid, kes viiakse üle süsteemset hormoonravilt inhaleeritavatele glükokortikosteroididele. Pärsitud neerupealiste talitlusega patsientidel võivad traumad, kirurgilised operatsioonid ja ägedad põletikud esile kutsuda neerupealiste koore puudulikkuse nähte. Hüpotalamuse-hüpofüüsi- neerupealise telje funktsiooni peab regulaarselt jälgima ning vajadusel suukaudse steroidi annust ajutiselt suurendama. Patsientidel on soovitatav kanda endaga kaasas kaarti, millel on informatsioon nende tervisliku seisundi ja raviga seotud võimalike riskide kohta. Süsteemse glükokortikosteroidravi asendamine inhaleeritava budesoniidiga võib esile tuua eelnenud raviga alla surutud allergilised reaktsioonid (allergiline riniit, ekseem), patsiente võib tabada unisus, lihas- või liigesvalu, mõnikord iiveldust ja oksendamine. Neid allergilisi haigusi tuleb ravida antihistamiinsete ravimitega ja lokaalselt manustatavate kortikosteroididega.

Suu ja neelu kandidiaasi vältimiseks on vajalik pärast igat ravimi manustamiskorda loputada suud veega. Kandidiaasi tekkimisel on see enamikel juhtudel ravitav lokaalse seenevastase raviga ilma Miflonide-ga ravi katkestamata (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Miflonide kasutamisel võib välja kujuneda düsfoonia (hääle kähisemine), kuid see on pöörduv ja kaob pärast ravi lõpetamist või annuse vähendamist ja/või häälelepaelte puhkuse võimaldamist (vt lõik 4.8).

Ravimi vale manustamine.

Teatatud on juhtumitest, kus patsiendid on Aerolizer inhalaatori kasutamise asemel Miflonide kapsli alla neelanud. Enamikul juhtudel ei seostatud allaneelamist kõrvaltoimete tekkega. Tervishoiutöötajad peavad juhendama patsienti Miflonide õigesti kasutama (vt lõik 4.2). Kui patsiendi hingamise seisund ei parane Miflonide kasutamisel, tuleb patsiendilt küsida, kuidas ta Miflonide kasutab.

Kapslid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Budesoniid metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 (CYP) isoensüümi 3A4 (CYP3A4) kaudu. CYP3A4 inhibiitorite koosmanustamine (nt itrakonasool, atazanavir, ketokonasool, ritonavir, nelfinavir, amiodaroon, klarütromütsiin) inhibeerib teadaolevalt budesoniidi metabolismi ja seetõttu suureneb budesoniidi süsteemne ekspositsioon. Koosmanustamisel tuleb jälgida neerupealiste talitlust ja budesoniidi annus viia vastavusse ravivastusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kaaluda võib ka budesoniidi annuse vähendamist.

Suures annuses inhaleeritava budesoniidi kasutamisega seotud piiratud andmed näitavad, et plasmakontsentratsioon võib märkimisväärselt suurened (keskmiselt neljakordne), kui samaaegselt inhaleeritava budesoniidiga (ühekordne annus 1000 mikrogrammi) manustatakse intrakonasooli annuses 200 mg üks kord ööpäevas.

Tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin) koosmanustamisel võib budesoniidi metabolism kiirened ja seetõttu väheneda süsteemne ekspositsioon (vt lõik 5.2).

Kortikosteroidide plasmakontsentratsiooni suurenemist ja toime tugevnemist on täheldatud naistel, kes said ka östrogeene ja hormonaalseid kontratseptiive, kuid seda toimet ei ole täheldatud budesoniidi ja väikeseannuseliste kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide samaaegsel kasutamisel.

Neerupealiste funktsiooni võimaliku pärssimise tõttu võib AKTH stimulatsioonitest hüpofüüsi puudulikkuse diagnoosimiseks anda valesid tulemusi (madalad väärtused).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsetes on näidatud, et glükokortikosteroididel on teratogeenne toime (vt lõik 5.3) Budesoniidi mõju järglaste elujõulisusele ja emapoolsele kahjulikkusele rottidel ning teratogeenne potentsiaal ja mõju jäneste kasvupeetusele ja fetaalsele suremusele näitavad glükokortikoidide teratogeenset potentsiaali loomadel.

Puuduvad andmed budesoniidi teratogeense toime või reproduktsioonitoksilisuse kohta inimestel. Miflonide-t ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik. Kui raseduse ajal on glükokortikosteroidravi vältimatu, tuleks eelistada inhaleeritavaid glükokortikosteroide suukaudselt manustatavatele nende väiksema süsteemse toime tõttu ekvipotentsete annuste korral.

Imetamine

Budesoniid eritub rinnapiima. Kuid budesoniidi terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole oodata toimet rinnapiimatoidul lapsele. Budesoniidi võib imetamise ajal kasutada.

Kui astmaga imetav naine saab säilitusravi inhaleeritava budesoniidiga (200 või 400 mikrogrammi kaks korda ööpäevas), on budesoniidi süsteemne ekspositsioon rinnapiimatoidul lapse organismis ebaoluline. Farmakokineetika uuringus oli hinnanguline ööpäevane lapse annus 0,3% ema ööpäevasest annusest mõlema annuse suuruse puhul ning keskmine plasmakontsentratsioon lastel oli hinnanguliselt 1/600 ema plasmakontsentratsioonist, eeldades täielikku suukaudset biosaadavust. Budesoniidi kontsentratsioon kõikides laste plasmaproovides oli allpool määratavuse piiri.

Inhaleeritava budesoniidi kohta saadud andmete ja fakti põhjal, et budesoniidil on lineaarsed farmakokineetilised omadused pärast terapeutiliste annusevahemike nasaalset, inhaleeritavat, suukaudset või rektaalset manustamist, on budesoniidi terapeutiliste annuste kasutamisel rinnapiimatoidul lapseni jõudev ravimi kogus hinnanguliselt väike.

Fertiilsus

Puuduvad andmed budesoniidi kasutamisest ja selle toimest fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed (tabel 1) on toodud MedDRA-süsteemi organklasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud sageduste kaupa, alustades kõige sagedamini esinevast kõrvaltoimest. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks on iga kõrvaltoime korral esitatud vastav sageduskategooria, kasutades järgmist konventsiooni (CIOMS III): väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	Orofarüngeaalne kandidiaas
Immuunsüsteemi häired	
Harv	Kohesed või hilisema tekkega ülitundlikkusreaktsioonid, sh lööve, kontaktdermatiit, urtikaaria, angioödem, pruritus ja anafülaktilised reaktsioonid
Endokriinsüsteemi häired	
Harv:	Süsteemsete kortikosteroidide toime nähud ja sümptomid, neerupealiste funktsiooni supressioon, Cushingi sündroom, hüperadrenokortitsism,

	kasvupeetus*
Psühhiaatrilised häired	
Harv:	Rahutus, närvilisus, depressioon, käitumise muutused (peamiselt lastel)
Teadmata:	Unehäired, ärevus, psühhomotoorne hüperaktiivsus, agressiivsus
Silma kahjustused	
Harv:	Katarakt, glaukoom
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Harv:	Düsfoonia, köha, kähedus, kurgu ärritusnähud
Harv:	Bronhospasm, sh paradoksaalne bronhospasm
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Harv:	Haavandid
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Harv:	Luude mineraalainete sisalduse langus

*vt lapsed allpool

Esmaselt diagnoositud kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel, kes alustavad ravi inhaleeritavate glükokortikosteroididega, esineb kopsupõletiku riski tõus. Siiski ei leitud kopsupõletiku riski tõusu kaheksa kliinilise uuringu tulemuste (kokku 4643 budesoniidi saavat KOK-i patsienti ja 3643 patsienti kontrollrühmas) kaalutud analüüsis. Nendest kaheksast uuringust seitsme tulemused on avaldatud metaanalüüsina.

Lapsed

Kasvupeetuse ohu tõttu lastel tuleb kasvu jälgida vastavalt lõigus 4.4 kirjeldatule.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Budesoniid ei põhjusta ägedaid üleannustamisnähte. Suurte annuste manustamisel lühikese aja vältel võib ilmnedada hüpotaalamuse- hüpofüüsi- neerupealise telje funktsiooni pärssumine, mille korral ei ole vaja kohaldada erilisi esmaabivõtteid. Miflonide-ravi võib jätkata soovitatavaid ööpäevaseid annuseid kasutades.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised inhaleeritavad hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, glükokortikoidid
ATC-kood: R03BA02

Budesoniid on tugeva lokaalse põletikuvastase toimega glükokortikosteroid, millel terapeutiliste annuste kasutamisel süsteemne toime praktiliselt puudub. Sarnaselt teiste inhaleeritavate glükokortikoididega avaldub budesoniidi farmakoloogiline toime intratsellulaarsete glükokortikoidretseptoritega koostoime kaudu. Ravim inhibeerib mitmete erinevate tsütokiinide, kemokiinide, ensüümide ja rakkude adhesioonimolekulide sünteesi. Patsientidel, kes vajavad bronhiaalastma raviks glükokortikosteroidide, saabub inhaleeritava budesoniidi toime tavaliselt 10 päeva jooksul. Inhaleeritava budesoniidi pidev kasutamine vähendab bronhiaalastma korral kopsudes kroonilist põletikuseisundit, parandades seeläbi kopsude funktsiooni ja vähendades astma sümptomeid, alandades bronhide hüperreaktiivsust ja ennetades astma ägenemisi.

Lapsed

Kuigi puuduvad spetsiifilised andmed Miflonide kohta, näitavad andmed teiste erinevate inhalaatoritega kasutatavate budesoniidide kohta lastel vanuses 5...16 aastat, et budesoniidi ei seostata tagumise subkapsulaarse katarakti suurenenud esinemisega.

Mõju kortisooli plasmakontsentratsioonile

Uuringud tervete vabatahtlikega on näidanud annusest sõltuvat toimet kortisooli kontsentratsioonile plasmas ja uriinis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kopsudesse ladestunud budesoniid imendub kiiresti ja täielikult vereringesse. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse vahetult pärast ravimi manustamist. Võttes arvesse suus ja neelus ladestuvat ravimi hulka on ravimi absoluutne biosaadavus 73%. Märkimisväärse presüsteemse metabolismi tõttu maksas on biosaadav ainult 10...13% inhaleeritud annuse allaneelatud osast. Budesoniidi süsteemne ekspositsioon Miflonide soovitatavate annuste korral on eeldatavasti annusest sõltuv, nagu on täheldatud ka teiste budesoniidi inhalatsioonipulbrite puhul.

Jaotumine

Kontsentratsioonivahemikus 1...100 nmol on budesoniidi seonduvus plasmavalkudega 85...90%. Budesoniid jaotub laialdaselt kudedesse, budesoniidi püsikontsentratsiooni jaotusruumala on 183...301 liitrit. Budesoniid eritub rinnapiima, kusjuures rinnapiima ja plasma kontsentratsioonide suhe on ligikaudu 0,46. Imiku ööpäevane annus on hinnanguliselt 0,3% ema ööpäevasest annusest ja eeldatavasti saavutab imikute keskmine plasmakontsentratsioon 1/600 ema plasmakontsentratsiooni tasemest, isegi juhul, kui eeldada, et imiku suukaudse annuse biosaadavus on täielik. Loomkatsetes on leitud ravimi kõrgeid kontsentratsioone põrnas, lümfisõlmedes, harknäärmes, neerupealises, suguorganites ja bronhides. Hiirtel läbib budesoniid platsentaarbarjääri.

Biotransformatsioon

Budesoniid ei metaboliseeru kopsudes. Pärast imendumist lõhustatakse budesoniid maksas mitteaktiivseteks metaboliitideks, mille hulgas on 6 beeta-hüdroksübudesoniid ja 16 alfa-hüdroksüprednisoloon. Budesoniid metaboliseerub peamiselt CYP3A4 kaudu ja selle inhibiitorite või indutseerijate kasutamine võib metabolismi muuta (vt lõik 4.5).

Eritumine

Radioaktiivselt märgistatud budesoniidi (annustatud inahalaatori kaudu) inhaleerinud vabatahtlikel oli ligikaudu 32% annusest määratav uriinis ja 15% annusest roojas. Pärast inhaleerimist ei olnud budesoniid määratav uriinis, kus seda leiti 16-alfa-hüdroksüprednisoloonina. Veenisisese manustamise järgselt on budesoniidil suur plasma kliirens (84 l/t). Budesoniidi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 2,8...5 tundi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Budesoniidi (Miflonide) farmakokineetikat ei ole eakatel patsientidel uuritud. Kuid üle 65-aastastelt patsientidelt saadud vähesed andmed viitavad sellele, et pärast budesoniidi suukaudset ja intravenooset manustamist ei erine ravimi farmakokineetika eakatel oluliselt nooremate täiskasvanute omast.

Lapsed

Budesoniidi (Miflonide) farmakokineetikat ei ole lastel uuritud. Kuid teiste inhaleeritavate budesoniidi sisaldavate ravimitega saadud andmed viitavad sellele, et üle kolmeaastastel lastel on kehakaalu suhtes normaliseerunud kliirens ligikaudu 50% kõrgem kui täiskasvanutel.

Maksakahjustusega patsiendid

Inhaleeritava budesoniidi farmakokineetikat ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud. Olemasolevate andmete alusel on tsirroosiga patsientidel budesoniidi süsteemne biosaadavus pärast suukaudset manustamist 2,5 korda suurem kui tervetel kontrollitutel. Avaldatud andmete kohaselt mõjutab kerge maksakahjustus suukaudse budesoniidi süsteemset ekspositsiooni vähe.

Neerukahjustusega patsiendid

Budesoniidi farmakokineetikat ei ole neerukahjustusega patsientidel uuritud. Hoolimata sellest, et olemasolevate andmete alusel neerukahjustus tõenäoliselt ei mõjuta suukaudselt manustatava budesoniidi farmakokineetikat, väljutatakse budesoniidi metaboliidid uriiniga, mistõttu ei saa raske neerukahjustusega patsientidel välistada metaboliitide kuhjumisest tingitud võimalike kõrvaltoimete suuremat tekkeriski.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensus ja kartsinogeensus

In vitro ja *in vivo* mutageensustestid näitasid, et budesoniidil ei ole mutageenset toimet.

Suukaudselt manustatud budesoniidid suurendas isastel rottidel, alates annusest 25 mikrogrammi kilogrammi kohta ööpäevas, maksakasvajate esinemissagedust. Nimetatud toimet täheldati ka järeluurings, kus uuriti teisi steroide (prednisoloon ja triamtsinoloon), mistõttu peetakse seda ravimklassile omaseks toimeks, mis on seotud kortikosteroidide manustamisega.

Reproduktsioonitoksilisus

Subkutaanselt manustatud budesoniidi toime järglaste langenuel eluvõimele ja emapoolsele toksilisusele rottidel ning teratogeenne potentsiaal ja toime küülikute kasvupeetusele ning loote suremusele on samasugune glükokortikosteroidide teadaoleva teratogeense potentsiaaliga loomadele (vt lõik 4.6). Subkutaanselt manustatud budesoniidil ei olnud kõrvaltoimet rottide fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat (sisaldab piimavalku).

Kapsli kest

Želatiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kapslid 200 või 400 mikrogrammi on PVC/PVDC/Al blisterpakendis, 60 kapslit karbis, Aerolizer inhalaatoriga või ilma.

Teave kasutajale

Inhaleeritav pulber on želatiinkapslis. Kapsli punkteerimisel inhalaatoris võib harva tekkida kapslikesta tükke, mis söela läbimisel võivad sattuda suhu või hingamisteedesse. Patsiendid peavad olema teadlikud, et kapsli tükikeste sattumine suhu ja hingamisteedesse pole ohtlik, kuna need sulavad kergesti ja need võib alla neelata.

Kapsli kestast tükikeste eraldumist saab vältida, kui kapsel avada ühekordse liigutusega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastvalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja 10
FIN-02130 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Miflonide 200 mikrogrammi inhaleeritava pulbriga kapslid: 422103

Miflonide 400 mikrogrammi inhaleeritava pulbriga kapslid: 422203

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03/10/2003

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28/10/2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015