Miflonide® Brizz

(budesonida)

Novartis Biociências SA

Cápsulas

400 mcg

Bula do Profissional

NOVARTIS

MIFLONIDE® BRIZZ
budesonida

APRESENTAÇÕES
Miflonide® Brizz 400 microgramas (mcg) em cápsulas com pó para inalação - embalagem com 60 cápsulas com inalador.

VIA INALATÓRIA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula contém 400 microgramas de budesonida.
Excipiente: lactose monoidratada. Componentes da cápsula: gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto, vermelho de ponceau, água purificada, tinta de impressão preta.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Asma brônquica
Quando inalada, a budesonida tem uma ação anti-inflamatória local nos pulmões, com um efeito corticosteroide sistêmico mínimo.
DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) de moderada a grave
Na bronquite obstrutiva crônica, na qual o tratamento adjuvante com corticosteroides é indicado. A budesonida em associação com o formoterol demonstrou maior eficácia no tratamento da DPOC de moderada a grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Quando utilizada como cápsulas para inalação por pacientes que se beneficiam da terapia com corticosteroide, pode ocasionar o controle da asma geralmente dentro de 10 dias após o início do tratamento. O uso regular da budesonida reduz a inflamação crônica dos pulmões dos indivíduos asmáticos. Deste modo, budesonida melhora a função pulmonar e os sintomas da asma, reduz a hiperreatividade brônquica e previne as exacerbações da asma.

Referências Bibliográficas
1. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(4 Pt 1):890-9.

2. Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyper-responsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(4):832-6.

3. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343(15):1054-63.

4. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, *et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(20):1405-11.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Grupo farmacoterapêutico: outras drogas para doenças obstrutivas das vias aéreas, inalantes; glicocorticoides, **código ATC** R03B A02.

Mecanismo de ação e Farmacodinâmica
A budesonida é um corticosteroide com ação tópica acentuada, mas praticamente desprovida de ação sistêmica no ser humano. Como outros glicocorticoides inalatórios, a budesonida exerce seus efeitos farmacológicos através da interação com receptores intracelulares de glicocorticoides. A produção de muitas citocinas, quimiocinas, enzimas e moléculas de adesão celular diferentes é inibida. Quando utilizada como cápsulas para inalação por pacientes que se beneficiam da terapia com corticosteroide, pode geralmente ocasionar o controle da asma dentro de 10 dias do início do tratamento. O

uso regular da budesonida reduz a inflamação crônica nos pulmões asmáticos. Deste modo, budesonida melhora a função pulmonar e os sintomas da asma, reduz a hiperreatividade brônquica e previne as exacerbações da asma.

Farmacocinética
Absorção
A quantidade de budesonida depositada nos pulmões é rápida e completamente absorvida. O pico de concentração plasmática é atingido imediatamente após a administração. Após correção da dose depositada na orofaringe, a biodisponibilidade absoluta é de 73%. Apenas 10 a 13% da fração ingerida de uma dose inalada é biodisponível devido ao metabolismo pré-sistêmico significante no fígado.
A exposição sistêmica de budesonida no intervalo de dose recomendado de Miflonide® Brizz pode ser esperado como sendo proporcional à dose, tal como observado em outros inaladores de pó seco utilizando budesonida.

Distribuição
A ligação da budesonida à proteína plasmática é 85 a 90% sobre a taxa de concentração de 1 a 100 nmol/L. A budesonida é amplamente distribuída nos tecidos, com um volume de distribuição de 183 a 301 L no estado de equilíbrio. A budesonida passa para o leite materno, em uma razão de concentração de leite para plasma de cerca de 0,46. A dose diária estimada para crianças é de 0,3% da dose diária materna, e a concentração plasmática média estimada em crianças é 1/600 do plasma materno, mesmo após assumir a biodisponibilidade oral infantil completa.
Em experimentos com animais foram observadas altas concentrações no baço e nas glândulas linfáticas, no timo, no córtex da adrenal, nos órgãos reprodutivos e nos brônquios. A budesonida atravessa a barreira placentária em camundongos.

Biotransformação/Metabolismo
A budesonida não é metabolizada nos pulmões. Após a absorção, é metabolizada no fígado, originando vários metabólitos inativos, inclusive 6-beta-hidroxi-budesonida e 16-alfa-hidroxiprednisolona. A principal via de metabolização da budesonida é a via CYP3A4 e pode ser afetada por inibidores ou indutores conhecidos desta enzima (vide “Interações medicamentosas”).

Eliminação
Em voluntários humanos que inalaram budesonida marcada radioativamente (através de MDI), aproximadamente 32% da dose liberada foi recuperada na urina e 15% nas fezes. Após inalação, a 16-alfa-hidroxiprednisolona foi detectada na urina, mas a budesonida não.
A budesonida apresenta uma depuração plasmática alta (84 L/h) após dose intravenosa. A meia-vida de eliminação é em torno de 2,8 a 5 h.

Populações especiais
Pacientes geriátricos
A farmacocinética da budesonida em pacientes idosos não foi estudada. No entanto, dados limitados em pacientes acima de 65 anos de idade, não sugerem diferença significante na farmacocinética quando comparados a adultos mais jovens após administração oral e intravenosa.

Pacientes pediátricos
A farmacocinética de budesonida não foi estudada na população pediátrica. No entanto, dados com outros produtos com budesonida inalatória sugerem que o *clearance* de peso corporal normalizado em crianças acima de 3 anos é cerca de 50% maior do que em adultos.

Pacientes com insuficiência hepática
A farmacocinética de budesonida inalada não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, após a administração oral, existem relatos que a biodisponibilidade sistêmica de budesonida foi 2,5 vezes maior após a administração oral em pacientes com cirrose em comparação com pacientes-controle saudáveis. É relatado que a insuficiência hepática leve tem pouco efeito sobre a exposição sistêmica.

Pacientes com insuficiência renal
A farmacocinética de budesonida não foi estudada em pacientes com insuficiência renal, mas nenhum efeito adverso significativo é esperado. No entanto, como os metabólitos da budesonida são excretados na urina, um aumento no risco de eventos adversos devido ao acúmulo de metabólitos não pode ser excluído na insuficiência renal grave.

Estudos clínicos
Budesonida é um medicamento maduro. Nenhum estudo clínico recente foi conduzido.

Dados de segurança pré-clínicos
Toxicidade de dose repetida
Dados de estudos pré-clínicos de toxicidade de dose repetida não revelaram risco específico para humanos na dose terapêutica pretendida.

Mutagenicidade e carcinogenicidade
A budesonida não demonstrou potencial mutagênico em uma bateria de testes de mutagenicidade in vitro e in vivo.
Administrada oralmente, a budesonida demonstrou aumentar a incidência de tumores hepáticos em ratos machos a partir de doses de 25 microgramas/kg/dia. Estes efeitos também foram observados em um estudo de acompanhamento, incluindo outros esteroides (prednisolona e acetonido de triancinolona) e são considerados como efeitos de classe da administração de corticosteroides.

Toxicidade reprodutiva
Para obter informações sobre toxicidade reprodutiva, vide "Advertências e Precauções – Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo".

4. CONTRAINDICAÇÕES
- Hipersensibilidade conhecida à budesonida ou a qualquer outro componente da formulação (vide "Composição");
- Tuberculose pulmonar ativa.

Este medicamento é contra-indicado para menores de 6 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Terapia de natureza profilática
Os pacientes devem ter conhecimento da natureza profilática do tratamento com budesonida inalatória e da necessidade de ser administrado regularmente, mesmo quando os pacientes não estiverem apresentando sintomas. A budesonida inalada não produz alívio do broncoespasmo agudo, nem é adequado para o tratamento primário do estado asmático ou de outros episódios agudos de asma.

Condições concomitantes
São necessários cuidados especiais em pacientes com distúrbios concomitantes como tuberculose pulmonar latente ou infecções fúngicas e virais das vias aéreas.
Deve-se ter cautela quando tratar pacientes com distúrbios pulmonares concomitantes, como bronquiectasias e pneumoconiose, devido à possibilidade de infecções fúngicas.

Risco de pneumonia em pacientes com DPOC
Um aumento na incidência de pneumonia, incluindo pneumonia com necessidade de hospitalização, tem sido observado em pacientes com DPOC recebendo corticosteroides inalatórios. Há alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroides, porém isto não foi demonstrado conclusivamente em todos os estudos. A evidência clínica para as diferenças intraclasse na magnitude do risco de pneumonia entre os produtos corticosteroides inalatórios é inconclusiva.
Os médicos devem estar atentos para possível desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC já que as características clínicas de tais infecções podem coincidir com os sintomas de exacerbações da DPOC.
Fatores de risco para pneumonia em pacientes com DPOC incluem tabagismo, idade avançada, baixo IMC e condição grave de DPOC.

Exacerbações da asma
Em casos de exacerbação aguda da asma pode ser necessário um aumento na dose de Miflonide® Brizz ou tratamento complementar com corticosteroides orais e/ou antibióticos, caso ocorra infecção, por um curto período de tempo.
Os pacientes devem sempre ter um broncodilatador inalatório de curta duração disponível como medicação de resgate para o alívio dos sintomas agudos da asma.
Os pacientes devem ser aconselhados a procurar seus médicos caso sua asma piore (frequência aumentada de tratamento com broncodilatador inalatório de curta duração ou sintomas respiratórios persistentes). O paciente deve ser reavaliado e na necessidade de terapia anti-inflamatória aumentada, um aumento na dose do corticosteroide inalatório ou oral deve ser considerado.

Broncoespamo paradoxal
Em casos raros, a inalação de Miflonide® Brizz pode causar broncoespasmos após administração. Ocorrendo broncoespasmo paradoxal, a inalação de Miflonide® Brizz deve ser interrompida imediatamente e, se necessário, ser substituída por outro tratamento. Broncoespasmo paradoxal responde a um broncodilatador inalatório de rápida ação.

Efeitos sistêmicos
Efeitos sistêmicos de corticosteroides inalatórios podem ocorrer particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrer do que com corticosteroides orais. Possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hiperadrenocorticismo/síndrome de *Cushing*, retardo no crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral do osso, catarata e glaucoma, reações de hipersensibilidade e mais raramente, uma gama de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão e agressividade (principalmente em crianças). Desta forma, é importante que a dose do corticosteroide inalatório seja ajustada para a menor dose efetiva na qual o controle da asma seja mantido (vide "Reações Adversas").

Efeito no crescimento
É recomendado monitorar regularmente a altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteroide inalatório. Se o retardo de crescimento for notado, a terapia deve ser revisada com o objetivo de diminuir a dose do corticosteroide inalatório, se possível, para a menor dose efetiva na qual os sintomas da asma sejam controlados. Adicionalmente, deve ser considerada a indicação do paciente para um especialista respiratório pediátrico. Os efeitos em longo prazo dessa redução de crescimento associada com corticosteroides inalatórios, incluindo o impacto na altura adulta final, são desconhecidos. O potencial para crescimento de recuperação ou "*catch-up*" após a descontinuação do tratamento com corticosteroides de inalação oral não foi adequadamente estudado.

Medicação concomitante
Deve-se ter cautela durante a coadministração de Miflonide® Brizz por um longo período de tempo com um potente inibidor da CYP3A4, por exemplo, itraconazol, atazanavir, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona e claritromicina (vide "Interações Medicamentosas").

Pacientes iniciando o tratamento com corticosteroides
Normalmente, obtém-se efeito terapêutico em 10 dias. Em pacientes com secreção brônquica excessiva, pode-se administrar inicialmente um esquema curto adicional com corticosteroide oral (cerca de 2 semanas).

Pacientes dependentes de corticosteroides
O paciente deve estar em uma fase relativamente estável ao alternar a terapia de esteroides orais para budesonida inalada. Uma dose alta de budesonida é dada em combinação com a dose de corticosteroide oral previamente utilizada pelo paciente por pelo menos 10 dias. A dose oral de corticosteroide deve então ser gradualmente reduzida (por exemplo, 2,5 mg de prednisolona ou equivalente a cada mês) até a maior redução possível. O tratamento complementar com corticosteroides sistêmicos ou com Miflonide® Brizz não deve ser suspenso abruptamente, mas gradualmente.
Uma precaução especial é requerida nos primeiros meses após o período de substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida inalada, a fim de assegurar que a reserva adrenocortical destes pacientes seja capaz de contornar situações como trauma, cirurgias ou infecções graves, visto que estes pacientes podem desenvolver quadro agudo de insuficiência adrenal. A função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal deve ser monitorada regularmente. Alguns pacientes necessitam de uma dose extra de corticosteroides nessas circunstâncias, estes devem ser aconselhados a portar um cartão descrevendo sua condição potencialmente séria. A substituição do corticosteroide oral sistêmico pela budesonida inalada pode revelar alergias previamente suprimidas pela terapia com corticosteroides sistêmicos, como, por exemplo, rinite alérgica ou eczema e pacientes podem sofrer de letargia, dores musculares ou articulares e, às vezes, náusea e vômito. Estas alergias podem ser tratadas adequadamente utilizando-se anti-histamínicos ou corticosteroides de uso local.

Precauções adicionais
Para prevenir candidíase oral, o paciente deve ser aconselhado a enxaguar a boca com água após cada administração. Caso esta condição evolua, responderá a terapia antifúngica tópica na maioria dos casos, sem ter que descontinuar o tratamento com Miflonide® Brizz (vide "Posologia e modo de usar" e "Reações Adversas").
Disfonia pode ocorrer, porém é prontamente reversível após a descontinuação do tratamento, reduzindo a dose e/ou descansando a voz (vide "Reações Adversas").
As cápsulas contêm lactose. Este medicamento não é recomendado para pacientes com problemas hereditários raros de

intolerância a galactose, grave deficiência de lactase ou má-absorção de glicose-galactose.

Via de administração incorreta
Há relatos de pacientes que equivocadamente engoliram cápsulas de Miflonide® Brizz em vez de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação. A maioria destas ingestões não estava associada aos efeitos secundários. Os profissionais de saúde devem instruir o paciente sobre como utilizar corretamente o Miflonide® Brizz (vide "Posologia e Modo de Usar"). Se um paciente que está utilizando Miflonide® Brizz não sente a respiração melhorar, o médico deve perguntar como o paciente está utilizando Miflonide® Brizz.

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo
Gravidez
Sumário do risco
Não existem estudos adequados e bem controlados utilizando Miflonide® Brizz em mulheres grávidas para informar um risco associado ao medicamento. Os resultados de um grande estudo epidemiológico prospectivo indicaram que a budesonida inalada durante a gravidez não teve efeitos adversos sobre a saúde do feto ou do filho recém-nascido.

Em estudos de reprodução em animais, a budesonida inalada não foi teratogênica e não foram observados efeitos embriocidas em ratos em níveis de dose abaixo da dose máxima recomendada para inalação humana (DMRIH) com base na área de superfície corporal (ASC). Estudos em ratos e coelhos nos quais budesonida foi administrada por via subcutânea mostraram efeitos teratogênicos em níveis de dose abaixo da dose máxima recomendada para inalação humana (MRHID) com base na área de superfície corporal (ASC).

Miflonide® Brizz só deve ser usado durante a gravidez se o benefício esperado superar o risco.

Dados em animais
Em um estudo de desenvolvimento embriofetal, não houve efeitos teratogênicos e embriocidas em ratos administrados com a dose máxima testada de 0,25 microgramas/kg de budesonida inalada (abaixo do DMRIH baseado em ASC) durante a organogênese.

A budesonida administrada por via subcutânea durante o período de organogênese demonstrou perda fetal, diminuição do peso fetal e efeitos teratogênicos, como eventração umbilical e redução da ossificação dos ossos do crânio em maior ou igual a 100 microgramas/kg/dia em ratos e anomalias viscerais em maior ou igual a 5 microgramas/kg/dia em coelhos (abaixo do DMRIH baseado em ASC).

Em um estudo pré e pós-natal em ratos, a administração subcutânea de budesonida a 80 microgramas/kg/dia (abaixo do DMRIH baseado em ASC) causou diminuição no tamanho da ninhada, peso médio dos filhotes e viabilidade dos filhotes.

Tal como acontece com outros glicocorticoides, a budesonida administrada por via subcutânea demonstrou ser teratogênica e fetotóxica (diminuição da viabilidade de filhotes) em ratos (abaixo do DMRIH baseado em ASC). Fetotoxicidade também foi observada em coelhos (redução na velocidade de crescimento e morte fetal observada em níveis de doses tóxicas maternas) (abaixo do DMRIH baseado em ASC).

Lactação
A budesonida inalada é transferida para o leite materno. As concentrações plasmáticas alcançadas em recém-nascidos seriam esperadas atingir cerca de 1/600 das concentrações encontradas no plasma da mãe (vide "Farmacocinética"). Embora essa pequena quantidade de budesonida sugira que Miflonide® Brizz possa ser usado durante a lactação, o impacto clínico em lactentes durante o tratamento em longo prazo é desconhecido.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo
Não há nenhuma recomendação especial para mulheres em idade fértil.

Infertilidade
Não há dados disponíveis sobre o uso de budesonida e seu efeito na fertilidade em humanos. A budesonida administrada por via subcutânea não teve um efeito adverso sobre a fertilidade em ratos em níveis de dose abaixo do DMRIH baseado em ASC.
.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez B, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas
Não há dados sobre o efeito deste fármaco na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas, porém considera-se este efeito improvável de ocorrer.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A principal via metabólica da budesonida é via citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4 (CYP3A4). A coadministração de inibidores conhecidos da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, atazanavir, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina), é conhecida por inibir o metabolismo da budesonida, e assim, aumentar a exposição sistêmica. Se estes produtos forem administrados concomitantemente, a função adrenocortical deve ser monitorada e a dose de budesonida ajustada de acordo com a resposta (vide "Advertências e Precauções" e "Características Farmacológicas").

Agentes que resultam em indução de CYP3A4
A coadministração de potentes indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina) pode aumentar o metabolismo da budesonida, e assim, diminuem a exposição à budesonida (vide "Características Farmacológicas").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Miflonide® Brizz deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegido da umidade.
O prazo de validade de Miflonide® Brizz 400 mcg é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Aspecto físico
A cápsula de 400 microgramas tem a tampa rosa opaco e o corpo incolor transparente.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A dose deve ser ajustada individualmente à dose mais baixa necessária para a terapia de manutenção. Miflonide® Brizz deve ser administrado regularmente todos os dias. A dose deve ser reajustada individualmente na transferência de um paciente de um dispositivo de inalação para outro.
A menor dose em uma única cápsula é de 200 microgramas. Se uma dose única menor de 200 microgramas for requerida, este produto não pode ser utilizado.

População alvo geral
Pacientes adultos
O tratamento de adultos com asma leve pode ser iniciado com a dosagem mínima efetiva de 200 microgramas uma vez ao dia.
A dosagem usual de manutenção é de 200 a 400 microgramas, duas vezes ao dia (equivalente a 400 a 800 microgramas diários). A dosagem pode ser aumentada para 1.600 microgramas ao dia, em 2 a 4 administrações durante as crises de asma, quando o paciente for alternar da terapia oral com corticosteroides para a terapia inalatória com budesonida ou quando a dose da corticoterapia for reduzida.

Populações especiais
Pacientes com insuficiência renal
Não há estudos clínicos em pacientes com insuficiência renal. Baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral, é improvável que a exposição sistêmica seja alterada para níveis clinicamente significantes nestes pacientes (vide "Características Farmacológicas").

Pacientes com insuficiência hepática
Não há estudos clínicos em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, como a budesonida é predominantemente eliminada pelo metabolismo hepático, deve-se ter cautela quando utilizar Miflonide® Brizz em paciente com insuficiência hepática grave. Com base nos dados farmacocinéticos da budesonida oral, pacientes com insuficiência hepática leve a moderada são improváveis de experimentar alterações clinicamente significantes na exposição à droga. (vide "Características Farmacológicas").

Pacientes pediátricos (acima de 6 anos de idade)
Devido à ausência de experiência clínica em crianças abaixo de 6 anos, Miflonide® Brizz não deve ser utilizado nesta faixa etária.
O tratamento de crianças acima de 6 anos de idade com asma leve pode ser iniciado com uma dose de 200 microgramas uma vez ao dia. A dosagem usual de manutenção é de 200 microgramas, duas vezes ao dia (equivalente a 400 microgramas diários). A dose total diária máxima é de 800 microgramas. Miflonide® Brizz deve ser utilizado sob a supervisão de adultos. Uso do inalador de Miflonide® Brizz deve depender da capacidade de utilização correta do inalador pela criança.

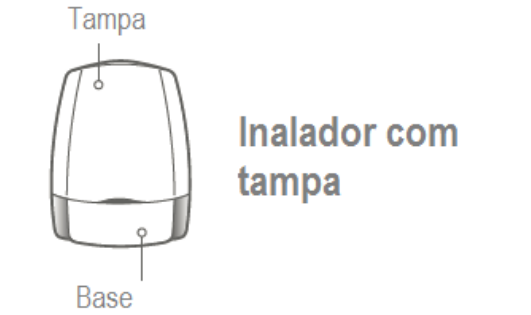
Pacientes geriátricos (acima de 65 anos de idade)
Não há evidências que sugiram que pacientes acima de 65 anos necessitem de uma dose diferente da utilizada em pacientes adultos jovens.

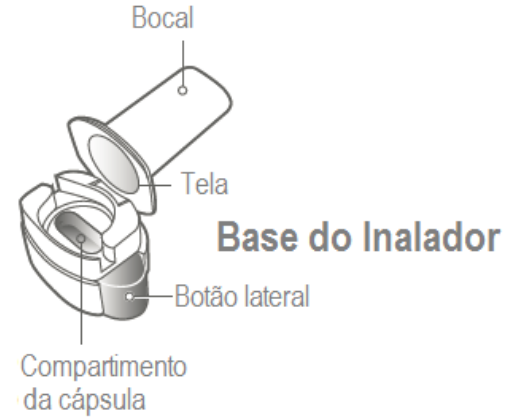
Modo de usar
Miflonide® Brizz só deve ser utilizado em conjunto com o inalador Breezhaler e somente para inalação oral.

Para assegurar administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional da saúde deve:
• Instruir o paciente sobre o uso correto do inalador de Miflonide® Brizz de acordo com as instruções do usuário para garantir que a droga atinja as áreas-alvo nos pulmões.
• Esclarecer ao paciente que as cápsulas são apenas para a utilização por inalação usando inalador do Miflonide® Brizz e não devem ser ingeridas (ver "Advertências e Precauções").
Instruções detalhadas de manuseio estão incluídas na bula do paciente e na bula do profissional de saúde. Os pacientes que não experimentarem melhora na respiração devem ser questionados se eles estão engolindo o medicamento ao invés de inalar.
A fim de reduzir os riscos de uma possível infecção por *Candida*, é recomendado enxaguar bem a boca com água, sem engolir, após cada administração (ver "Advertências e Precauções" e "Reações Adversas"). Enxaguar a boca também pode ajudar a prevenir irritação na garganta e possivelmente reduzir os riscos de efeitos sistêmicos.

As cápsulas de Miflonide® Brizz devem ser utilizadas somente com o inalador fornecido na embalagem.

A embalagem de Miflonide® Brizz contém:





- Um inalador Breezhaler;
- Um ou mais blisters contendo as cápsulas de Miflonide® Brizz para ser utilizado no inalador.

O inalador do Miflonide® Brizz permite a inalação do medicamento contido em uma cápsula de Miflonide® Brizz.

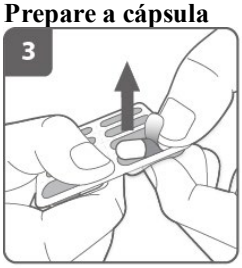
Como utilizar inalador de Miflonide® Brizz:

Retire a tampa

Abra o inalador

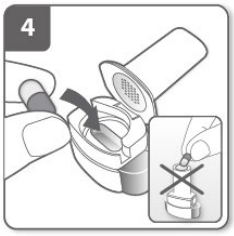
- Segure firmemente a base do inalador e incline o bocal. Isto irá abrir o inalador.

Prepare a cápsula



- **Imediatamente antes da utilização,** com as mãos secas, remova uma cápsula do blister.
- Não engula a cápsula.

Insira a cápsula



- Colocar a cápsula dentro do compartimento de cápsula.
- **Nunca coloque a cápsula diretamente no bocal**

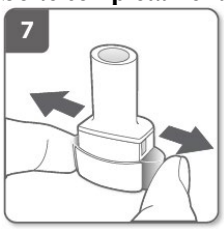
Feche o inalador

- Feche o inalador até você ouvir um “click”

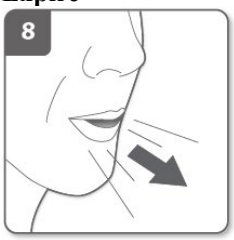
Perfure a cápsula

- Segure o inalador na posição vertical com o bocal apontado para cima.
- Pressione firme e simultaneamente os botões laterais, para romper a cápsula. **Faça isso apenas uma vez.** Você deverá ouvir um "click" quando a cápsula for perfurada.

Solte completamente os botões laterais



Expire



- Antes de colocar o bocal em sua boca, expire totalmente.
- **Não assopre dentro do bocal**.

Inale o medicamento

Para inalar o medicamento profundamente para suas vias aéreas:

- Segure o inalador como mostrado na imagem. Os botões laterais devem ser virados para esquerda e para direita. Não pressione os botões laterais.
- Feche firmemente os lábios ao redor dele.
- Inspire, pela boca, de maneira rápida e o mais profundamente possível.

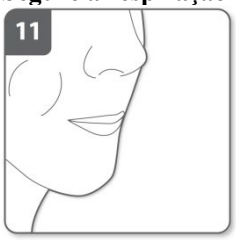
Obs.: Conforme você inspirar através do inalador, a cápsula irá girar no interior do compartimento e você deverá ouvir um zumbido. Você poderá sentir um sabor doce conforme o medicamento entrar em seus pulmões.

Informação adicional
Ocasionalmente, pedaços muito pequenos de cápsulas poderão passar através da tela e entrar em sua boca. Se isso acontecer, você poderá sentir esses pedaços em sua língua. Não é prejudicial se esses pedaços forem engolidos ou inalados. A chance de ruptura irá aumentar se acidentalmente a cápsula for perfurada mais de uma vez (passo 6).

Se você não ouvir o zumbido

A cápsula poderá ficar presa no compartimento de cápsula. Se isso ocorrer:
- Abra o inalador e cuidadosamente solte a cápsula tocando na base do inalador. Não pressione os botões laterais.
- Feche o inalador e inale o medicamento novamente, repetindo os passos 8 e 9.

Segure a respiração



Após a inalação do medicamento:
- Segure a respiração por pelo menos 5 a 10 segundos ou pelo maior tempo que você confortavelmente conseguir, enquanto estiver removendo o inalador de sua boca.
- Depois expire.
- Abra o inalador para verificar se ainda existe algum pó na cápsula.

Se houver pó deixado na cápsula
- Feche o inalador
- Repita os passos 8, 9, 10 e 11.

A maioria das pessoas consegue esvaziar a cápsula com uma ou duas inalações.

Informação adicional
Se a cápsula estiver vazia, você recebeu o suficiente de seu medicamento.

Abra o bocal novamente e remova a cápsula vazia, inclinando-a para fora do compartimento de cápsula. Jogue a cápsula vazia em seu lixo doméstico.

Se sua prescrição diz que você deve utilizar mais de uma cápsula, repita os passos de 3 a 12 se necessário.

Depois de utilizar o medicamento
- Feche o inalador e recoloque a tampa

Enxágue bem a boca com água, sem engolir, após a administração do medicamento. Este procedimento reduzirá a probabilidade de desenvolvimento de placas por infecção fúngica (*Candida albicans*) na boca.

Não armazene as cápsulas no inalador Miflonide® Brizz.

Como limpar inalador
Nunca lave o inalador com água. Se preferir, limpe a parte de fora e de dentro do bocal, utilizando um pano limpo, seco e que não solte fiapos para remover resíduos de pó. Mantenha o inalador seco.
Lembre-se

- Não engolir as cápsulas de Miflonide® Brizz.
- Usar apenas o inalador de Miflonide® Brizz contido nesta embalagem.
- As cápsulas devem sempre estar armazenadas dentro do blister e somente ser removidas imediatamente antes do uso.
- Nunca colocar uma cápsula de Miflonide® Brizz diretamente dentro do bocal do inalador de Miflonide® Brizz.
- Não apertar os botões laterais mais de uma vez.
- Nunca soprar dentro do bocal do inalador de Miflonide® Brizz.
- Sempre libere os botões laterais antes da inalação.
- Nunca lavar o inalador de Miflonide® Brizz com água. Mantenha-o sempre seco. (vide "Como limpar seu inalador).
- Nunca utilizar o Miflonide® Brizz separadamente.
- Sempre utilizar um novo inalador Miflonide® Brizz da nova embalagem do medicamento. Descartar cada inalador após o término de cada embalagem.
- Não armazenar as cápsulas dentro do inalador Miflonide® Brizz.
- Manter sempre o inalador e as cápsulas do Miflonide® Brizz em local seco

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a medicamento (Tabela 1) estão listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos em MedDRA. Em cada classe de sistema de órgão, a reação adversa ao medicamento é classificada pela frequência, com as reações mais frequente primeiro. Em cada grupo de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência, correspondente usando a seguinte convenção (CIOMS III) também é fornecida para cada reação adversa ao medicamento: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1.000, < 1/100), rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000).

Tabela 1 – Reações adversas ao medicamento com budesonida

Distúrbios endócrinos	
Rara	Supressão adrenal, síndrome de *Cushing*, hiperadrenocorticismo, redução na velocidade de crescimento em crianças e adolescentes
Distúrbios oculares	
Rara	Catarata, glaucoma
Distúrbios do sistema imune	
Rara	Reações de hipersensibilidade, erupção cutânea, urticária, angioedema, prurido
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Rara	Diminuição da densidade mineral nos ossos
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comum	Tosse
Rara	Broncoespasmo paradoxal, candidíase orofaríngea, disfonia, irritação da garganta

Reações adversas a medicamento de experiência pós-comercialização (frequência desconhecida)
As reações adversas a seguir foram derivadas de experiência pós-comercialização com budesonida. Devido a estas reações serem reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar sua frequência com segurança, a qual é, portanto, categorizada como desconhecida.

Tabela 2 – Reações adversas ao medicamento provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios do sistema imunológico
Dermatite de contato (reação de hipersensibilidade do tipo IV – tardia)
Distúrbios psiquiátricos
Hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, alterações comportamentais (predominantemente em crianças)

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal
Pneumonia*
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos
Hematomas*

*RAMs relatadas em literaturas publicadas de estudos clínicos de longa duração em pacientes com DPOC.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo SistemaVigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Overdose aguda

A toxicidade aguda da budesonida é baixa. A supressão da função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) é o principal efeito nocivo resultando da inalação de grandes quantidades do fármaco durante um curto período de tempo. Nenhuma medida especial de emergência precisa ser tomada. O tratamento com Miflonide® Brizz deve ser continuado na dose recomendada para controlar a asma ou DPOC.

Overdose crônica

Corticosteroides inalatórios podem produzir efeitos sistêmicos, particularmente em doses elevadas prescritas por períodos prolongados. Estes efeitos são menos prováveis de ocorrer quando comparados com corticosteroides orais. Alguns possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hiperadrenocorticismo/síndrome de *Cushing*, redução na velocidade de crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, catarata e glaucoma, reações de hipersensibilidade e mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (principalmente em crianças).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1170

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

Importado por:
Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo – SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Pharmachemie B.V., Haarlem, Holanda

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

CDS 02.11.21
NA
VPS3

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
01/10/2021	3878606214	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2017	1775686/17-3	1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS	20/04/2020	NA	VP1	- 200 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 10 + INAL - 200 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 10 - 200 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 + INAL - 200 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 - 200 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 + INAL - 200 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 - 400 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 10 + INAL - 400 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 10 - 400 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 + INAL - 400 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 - 400 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 + INAL - 400 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60
							NA	VPS1	
01/10/2021	3878653212	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/08/2017	1775686/17-3	1456 MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE FORMA FARMACÊUTICA NOVA NO PAÍS	20/04/2020	- Apresentações - Composição - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres legais	VP2	- 400 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 + INAL
							- Apresentações - Composição - Contraindicações - Cuidados de armazenamento do medicamento - Reações adversas - Dizeres legais	VPS2	

30/06/2022	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/06/2022	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/06/2022	- Como este medicamento funciona? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP3	- 400 MCG CAP DURA INAL OR CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 + INAL
							- Características farmacológicas - Advertências e precauções	VPS3	