

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rhinocort aqua 32 Mikrogramm - Nasal-Pumpspray
Rhinocort aqua 64 Mikrogramm - Nasal-Pumpspray

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rhinocort aqua 32 Mikrogramm - Nasal-Pumpspray:

6 ml (=120 Sprühstöße) enthalten 3,84 mg Budesonid (0,64 mg/ml).

1 Sprühstoß enthält 32 Mikrogramm Budesonid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,06 mg Kaliumsorbitat/Sprühstoß

Rhinocort aqua 64 Mikrogramm - Nasal-Pumpspray:

6 ml (=120 Sprühstöße) enthalten 7,68 mg Budesonid (1,28 mg/ml).

1 Sprühstoß enthält 64 Mikrogramm Budesonid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,06 mg Kaliumsorbitat/Sprühstoß

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Suspension.

Weiß bis weißliche, visköse Suspension zur nasalen Anwendung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Prophylaxe und Therapie der saisonalen allergischen Rhinitis
- Behandlung der allergischen und nicht-allergischen perennialen Rhinitis
- Behandlung von Nasenpolypen
- Prävention von Nasenpolypen nach Polypektomie

Rhinocort aqua wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen ab 12 Jahren und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung sollte individuell an den Schweregrad der Erkrankung angepasst werden und mit der geringst möglichen Dosierung, die zur Symptomkontrolle notwendig ist, erfolgen.

Für Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Erwachsene, Jugendliche ab 12 Jahren und Kinder ab 6 Jahren

Die tägliche, empfohlene Dosierung (zugleich Tagesmaximaldosis) beträgt 256 Mikrogramm Budesonid.

(Ein Sprühstoß enthält 32 bzw. 64 Mikrogramm Budesonid).

Die Anwendung kann einmal täglich (am Morgen) oder aufgeteilt auf eine morgendliche und abendliche Dosis erfolgen. Also entweder morgens 4 Sprühstöße Rhinocort 32 Mikrogramm bzw. 2 Sprühstöße Rhinocort 64 Mikrogramm in jedes Nasenloch oder morgens und abends jeweils 2 Sprühstöße Rhinocort 32 Mikrogramm bzw. 1 Sprühstoß Rhinocort 64 Mikrogramm in jedes Nasenloch.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass es bei einer Erhöhung der täglichen Dosis über 256 Mikrogramm zu einer Verbesserung der Wirkung kommt.

Der Patient sollte darüber informiert werden, dass die vollständige Wirkung von Budesonid nicht nach nur wenigen Behandlungstagen erreicht wird. Nach Erreichen der erwünschten klinischen Wirkung, üblicherweise innerhalb von 1 - 2 Wochen, sollte die Dosierung für die Erhaltungsdosis auf die kleinste Menge, die zur Kontrolle der Symptome notwendig ist, reduziert werden. Ergebnisse klinischer Studien legen nahe, dass eine Erhaltungsdosis von 32 Mikrogramm in jedes Nasenloch am Morgen bei manchen Patienten ausreichend ist.

Die Behandlung einer saisonalen Rhinitis sollte, wenn möglich, vor Allergenexposition beginnen. Der Patient sollte darüber informiert werden, dass die volle Wirkung von Rhinocort aqua erst nach einigen Tagen regelmäßiger Anwendung zur Geltung kommt. Eine zusätzliche Begleittherapie kann manchmal notwendig sein, um Augensymptome, ausgelöst durch das Allergen, zu kontrollieren.

Kinder bis 6 Jahre

Rhinocort aqua wird bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, da bisher keine ausreichenden klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Altersgruppe vorliegen.

Leber-und Nierenkranke

Eine verminderte Leberfunktion kann die Elimination von Corticosteroiden beeinträchtigen. Die intravenöse Pharmakokinetik von Budesonid ist jedoch bei Patienten mit Zirrhose und bei gesunden Probanden annähernd gleich. Die Pharmakokinetik nach oraler Einnahme von Budesonid wurde durch eine reduzierte Leberfunktion beeinträchtigt, was sich in einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit zeigt. Dies ist jedoch für Rhinocort aqua nur von begrenzter klinischer Relevanz, da nach der nasalen Anwendung nur ein relativ geringer oraler Anteil systemisch verfügbar ist.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Die empfohlene Dosierung entspricht jener von Erwachsenen.

Dauer der Anwendung

Um einen guten Behandlungserfolg zu gewährleisten, ist es wichtig, Rhinocort aqua regelmäßig (z. B. während der Pollensaison) anzuwenden.

Art der Anwendung

Zur nasalen Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Budesonid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Personen (v.a. Kinder), die unter einer Behandlung mit Immunsuppressiva (z.B. Corticosteroide) stehen, sind empfänglicher für Infektionserkrankungen. Der Krankheitsverlauf z.B. bei

Windpocken oder Masern kann schwerwiegend sein. Bei solchen Patienten, oder Patienten, die diese Krankheiten noch nicht hatten, sollte daher besondere Vorsicht angewandt werden, um die Erkrankung zu vermeiden. Bei Erkrankung kann eine antivirale Therapie in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit aktiver oder inaktiver Lungentuberkulose sollte besondere Vorsicht angewandt werden, sowie bei Patienten mit durch Pilzen oder Viren verursachten Infektionen der Atemwege. Bei Infektionen der Nase durch Bakterien oder Pilze sollte Rhinocort nur angewendet werden, wenn eine begleitende antibakterielle oder Pilz beseitigende Behandlung durchgeführt wird.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die von systemischen Steroiden auf Rhinocort aqua umgestellt werden, falls Grund zur Annahme besteht, dass eine eingeschränkte Nebennierenrindenfunktion vorliegt. Eine Reduzierung der oralen bzw. parenteralen Glucocorticoidtherapie und Umstellung auf Rhinocort aqua sollte schrittweise und ausschleichend erfolgen und der Patient sich in einer stabilen Phase befinden.

Systemische Effekte von intranasalen Corticosteroiden können auftreten, besonders bei hohen Dosierungen, die für längere Zeiträume verschrieben werden. Diese Effekte treten mit weit geringerer Wahrscheinlichkeit auf, als bei oralen Corticosteroiden und können von Patient zu Patient und von Produkt zu Produkt variieren. Mögliche systemische Effekte beinhalten Cushing-Syndrom, Cushingoide Gesichtszüge, Unterdrückung der Nebenniere, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt, Glaukom. Außerdem können eine Reihe von Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Nervosität, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) auftreten.

Es kann zu Anzeichen ähnlich einer Überfunktion der Nebennierenrinde (Hyperkortizismus) mit Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse (HPA) kommen. Folge ist dann möglicherweise eine klinisch relevante Funktionsminderung der Nebennierenrinde mit einer verminderten Produktion bzw. einer bei erhöhtem Bedarf (Stresssituation) nicht mehr ausreichend steigerbaren Produktion körpereigener Glucocorticoide. In solchen Fällen sollte in Stresssituationen (z. B. vor Operationen) eine vorübergehende zusätzliche Glucocorticoidgabe zum Ausgleich der verminderten natürlichen Glucocorticoidproduktion erwogen werden.

Die Langzeitwirkungen nasal applizierter Corticosteroide bei Kindern sind nicht vollständig bekannt. Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit Glucocorticosteroiden jeglicher Verabreichungsart behandelt werden, kontrollieren. Die Vorteile der Therapie mit Glucocorticoiden sind gegenüber der Möglichkeit der Wachstumsverlangsamung abzuwägen. Zusätzlich soll eine Überweisung des Patienten zu einem Facharzt für pädiatrische Pneumologie in Betracht gezogen werden.

Es wurde über Wachstumsverlangsamung bei Kindern, die nasal applizierte Corticosteroide in zugelassenen Dosen erhielten, berichtet.

Im Falle einer Wachstumsverlangsamung sollte die Indikationsstellung nochmals überprüft werden, mit dem Ziel der Dosisreduktion nasal applizierter Corticosteroide. Bei Fortsetzen der Therapie sollte die Dosierung auf die niedrigste Dosierung reduziert werden, die noch eine effektive Kontrolle der Symptome gewährleistet.

Eine verringerte Leberfunktion kann die Ausscheidung von Glucocorticosteroiden beeinflussen, was zu einer erniedrigten Eliminationsrate und einer höheren systemischen Exposition führt. Auf mögliche systemische Nebenwirkungen ist zu achten.

Die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Budesonid ist bei Patienten mit Leberzirrhose und gesunden Probanden ähnlich. Nach oraler Einnahme von Budesonid wird die Pharmakokinetik durch eine kompromittierte Leberfunktion beeinflusst, was sich in erhöhter systemischer Verfügbarkeit ausdrückt. Dies ist jedoch bei Rhinocort aqua von geringer klinischer Bedeutung, da nach nasaler Applikation der Beitrag des über den Magen-Darm-Trakt in den systemischen Kreislauf gelangenden Budesonids zur systemischen Verfügbarkeit relativ gering ist.

Bei länger dauernder Therapie sollte die Nasenschleimhaut regelmäßig (z.B. alle 6 Monate) beobachtet werden.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z.B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren wie z.B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV Protease-Inhibitoren und Cobicistat ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden. Dies ist von eingeschränkter Bedeutung bei kurzfristiger (1-2 Wochen) Behandlungsdauer mit Itraconazol oder Ketoconazol oder anderen starken CYP3A-Inhibitoren, sollte aber bei langfristigen Behandlungen in Betracht gezogen werden. Eine Reduktion der Budesoniddosis sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5)

Dieses Arzneimittel enthält Kaliumsorbitat. Sorbate können örtlich begrenzte Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Budesonid mit anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung von Rhinitis angewendet werden, wurden nicht beobachtet.

Der Metabolismus von Budesonid wird in erster Linie von CYP3A Enzymen katalysiert. Inhibitoren dieser Enzyme wie z.B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV Protease-Inhibitoren oder Cobicistat können daher die systemische Belastung durch Budesonid erhöhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Kombination von Rhinocort mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden. Eine Reduzierung der Budesoniddosis könnte in Betracht gezogen werden. Wenn Rhinocort mit antifungalen Mitteln (wie Itraconazol und Ketoconazol) verabreicht wird, sollte der Abstand zwischen den Behandlungen so lange wie möglich sein.

Bei Frauen, die gleichzeitig mit Östrogenen und kontrazeptiven Steroiden behandelt werden, konnten erhöhte Plasmakonzentrationen und eine verstärkte Wirkung von Corticosteroiden beobachtet werden. Kein Effekt wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Budesonid mit niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva erkannt.

Da die Nebennierenrindenfunktion unterdrückt sein kann, ist es möglich, dass ein ACTH Stimulationstest zur Diagnose einer hypophysären Insuffizienz zu falschen Ergebnissen führt (niedrige Werte).

In empfohlenen Dosierungen hat Cimetidin einen geringen aber klinisch nicht signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Budesonid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Ergebnisse aus prospektiven epidemiologischen Studien sowie weltweite Erfahrungen nach der Markteinführung haben kein erhöhtes Risiko für eine angeborene Fehlbildung bei der Anwendung

von inhalativ oder intranasal appliziertem Budesonid in der frühen Phase der Schwangerschaft ergeben.

Trotzdem sollte eine Anwendung von Rhinocort aqua während der Schwangerschaft aufgrund der in tierexperimentellen Untersuchungen beobachteten Auswirkungen auf den Foetus und der nicht abschließend beurteilten Relevanz dieser Befunde für den Menschen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und so kurz wie möglich erfolgen.

Budesonid wird in die Muttermilch abgegeben. In therapeutischen Dosen von Rhinocort sind aber keine Auswirkungen für das zu stillende Kind zu erwarten. Rhinocort kann daher in der Stillzeit angewendet werden.

Eine Dauertherapie mit inhalativ appliziertem Budesonid (200 oder 400 µg zweimal täglich) bei stillenden Frauen mit Asthma, führte beim gestillten Säugling zu einer vernachlässigbaren systemischen Exposition von Budesonid.

In einer pharmakokinetischen Studie betrug die erwartete tägliche Dosis des Säuglings 0,3% der täglichen Dosis der Mutter für beide Dosierungen und die mittlere Plasmakonzentration beim Säugling 1/600 der Konzentration, die im Plasma der Mutter beobachtet wurde, eine vollständige orale Bioverfügbarkeit beim Säugling vorausgesetzt. Die Konzentrationen von Budesonid in Plasmaproben von Säuglingen lagen alle unter der Quantifizierungsgrenze.

Basierend auf Erfahrungen mit inhalativ appliziertem Budesonid und der Tatsache, dass Budesonid lineare pharmakokinetische Eigenschaften innerhalb therapeutischer Dosierungsintervalle nach nasaler, inhalativer, oraler und rektaler Applikation in therapeutischen Dosen aufweist, wird die Exposition des gestillten Kindes niedrig erwartet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rhinocort aqua hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Aufgrund klinischer Studien, Literaturberichte und Post-Marketing Erfahrungen ist bekannt, dass folgende, nach Organsystemen geordnete, Nebenwirkungen auftreten können:

Die in diesem Abschnitt verwendeten Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Unmittelbare oder verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urticaria, Rash, Dermatitis, Angioödem und Pruritus.

Selten: Anaphylaktische Reaktionen.

Endokrine Erkrankungen

Selten: Zeichen und Symptome einer systemischen Wirkung der Corticosteroide, einschließlich adrener Suppression und Wachstumsverzögerung

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: erhöhter Augeninnendruck (Glaukom) und Linsentrübung (Katarakt),

Bei der Umstellung von oraler bzw. parenteraler Glucocorticoidtherapie können Begleiterscheinungen, wie Allergien, vor allem an den Augen, auftreten, die vorher durch die systemische Therapie unterdrückt wurden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Hämorrhagische Sekretion und Epistaxis (Nasenbluten), Irritation der Nase.
Selten: Ulzerationen der Nasenschleimhaut und Perforationen des Septums, Dysphonie.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskel-Spasmen

Allgemeine Erkrankungen

Selten: blauer Fleck

In seltenen Fällen können bei intranasal verabreichten Glucocorticosteroiden Anzeichen oder Symptome einer systemischen Glucocorticoidwirkung auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Dies ist möglicherweise von Dosierung, Anwendungsdauer, gleichzeitigen oder vorangegangenen Glucocorticoidtherapien und der individuelle Sensibilität abhängig.

Kinder und Jugendliche

Über Wachstumsverlangsamung bei Kindern, die mit intranasalen Steroiden behandelt wurden, wurde berichtet. Aufgrund des Risikos einer Wachstumsverzögerung bei pädiatrischen Patienten, soll das Wachstum wie in Abschnitt 4.4 beschrieben überwacht werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen:

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei einer akuten Überdosierung mit Rhinocort aqua, auch bei stark überhöhten Dosen, werden keine klinischen Komplikationen erwartet.

Wird Rhinocort jedoch über einen längeren Zeitraum (über Monate) in einer Dosierung angewendet, die die empfohlene Dosierung überschreitet (siehe 4.2), ist das Auftreten schwerer Nebenwirkungen möglich.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dekongestiva und andere nasale Zubereitungen für die topische Anwendung, Corticosteroide

ATC-Code: R01AD05

Budesonid ist ein Glucocorticoid mit einer starken lokal entzündungshemmenden Wirkung.

Der genaue Wirkmechanismus von Glucocorticosteroiden bei der Behandlung der Rhinitis ist nicht vollständig bekannt. Entzündungshemmende Wirkungen, wie die Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Cytokin-vermittelter Immunreaktionen können dabei eine Rolle spielen. Die intrinsische Wirksamkeit von Budesonid, gemessen als Affinität zum Glucocorticoid-Rezeptor, beträgt etwa das 15-fache der von Prednisolon.

Eine klinische Studie bei saisonaler Rhinitis, in der intranasal und oral verabreichtes Budesonid mit Placebo verglichen wurden, zeigte, dass der therapeutische Effekt ausschließlich durch die lokale Wirkung erklärt werden kann.

Budesonid, prophylaktisch verabreicht, zeigte eine protektive Wirkung gegen eine durch nasale Provokation hervorgerufene Eosinophilie bzw. Überempfindlichkeit.

In den empfohlenen Dosierungen verursacht Rhinocort aqua bei Patienten mit Rhinitis keine klinisch relevanten Veränderungen der basalen Plasma-Cortisol-Spiegel und der ACTH-Stimulation. Eine dosisabhängige Suppression der Plasma- und Urin-Cortisol-Spiegel wurde bei gesunden Probanden nach kurzzeitiger Verabreichung von Rhinocort aqua beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit

Die therapeutische Wirksamkeit von Rhinocort aqua - Nasal-Pumpspray wurde bei mehreren tausend Erwachsenen und Kindern ausgewertet. Die meisten Studien wurden mit Dosen von 32 bis 256 µg Rhinocort aqua einmal täglich durchgeführt. Beispiele repräsentativer Studien zur Evaluierung der Anwendung von Rhinocort aqua bei Kindern mit saisonaler und mehrjähriger allergischer Rhinitis werden unten angeführt. Der primäre Endpunkt war der kombinierte Nasen-Symptomwert (CNSS combined nasal symptoms score), die Summe des individuellen Nasen-Symptomwerts für drei nasale Symptome (Verstopfung, laufende Nase und Niesen, jedes bewertet auf einer Skala von 0-3).

Saisonale allergische Rhinitis

Kinder und Jugendliche

In einer 2 Wochen andauernden randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten, Parallelgruppenstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Rhinocort aqua 16, 32 und 64 µg einmal täglich an 400 Kindern (im Alter von 2 bis 5 Jahren) mit allergischer Rhinitis (saisonal oder mehrjährig) evaluiert. In allen Behandlungsgruppen, einschließlich Placebo, wurde eine signifikante Reduktion vom Basiswert des CNSS beobachtet. Der Unterschied zwischen Rhinocort aqua 64 µg und der Behandlung mit Placebo war statistisch nicht signifikant.

Ganzjährige allergische Rhinitis

Kinder und Jugendliche

Eine 6 Wochen andauernde, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie wertete die Wirksamkeit und Sicherheit von Rhinocort aqua 128 µg einmal täglich bei 202 Kindern (im Alter von 6 bis 16 Jahren) mit ganzjähriger allergischer Rhinitis aus. Primäre Endpunkte waren der CNSS und Spitzenwerte der Messungen des nasalen inspiratorischen Flows (PNIF peak nasal inspiratory flow). Rhinocort aqua verbesserte signifikant mehr den CNSS und PNIF als Placebo. Der Wirkungseintritt von Rhinocort aqua erfolgte 12 Stunden nach der ersten Dosis für CNSS und 48 Stunden für PNIF.

Klinische Wirksamkeit

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Wachstumsstudie erhielten 229 prepupertäre Kinder im Alter von 4 bis 8 Jahren Rhinocort aqua 64 µg einmal täglich oder Placebo für 12 Monate nach einer 6 Monaten andauernden Basisperiode. In dieser Studie stellte sich die Wachstumsgeschwindigkeit nach einer 12 Monate andauernden Behandlung in der Rhinocort aqua-

wie in der Placebogruppe ähnlich dar: die mittlere Differenz in der Wachstumsgeschwindigkeit (Placebo-Rhinocort aqua) betrug 0,27 cm/Jahr (95% Konfidenzintervall: -0,07 bis 0,62).

Einfluss auf die Plasmakonzentration von Cortisol

In empfohlenen Dosen verursacht Rhinocort aqua keine klinisch relevanten Veränderungen der basalen Plasmakonzentration von Cortisol oder der ACTH Stimulation. Bei gesunden Freiwilligen wurde eine dosisabhängige Suppression der Konzentrationen von Cortisol im Plasma und im Urin nach kurzzeitiger Anwendung von Rhinocort aqua beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die systemische Verfügbarkeit von Budesonid, verabreicht als Rhinocort aqua, beträgt in Bezug zur freigesetzten Dosis 33%. Bei Erwachsenen liegen die maximalen Plasma-Konzentrationen nach Anwendung von 256 Mikrogramm Budesonid via Rhinocort aqua bei 0,64 nmol/l. Diese werden innerhalb von 0,7 h erreicht. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) nach Anwendung von 256 Mikrogramm Budesonid via Rhinocort aqua beträgt bei Erwachsenen 2,7 nmol*h/l.

Verteilung

Budesonid besitzt ein Verteilungsvolumen von ca. 3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt durchschnittlich 85 - 90%.

Biotransformation

Budesonid wird bei der ersten Leberpassage in hohem Ausmaß (ca. 90%) in Metaboliten mit niedriger Glucocorticosteroidaktivität biotransformiert. Die Glucocorticosteroidaktivität des Hauptmetaboliten, 6 β -Hydroxybudesonid und 16 α -Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1% der Aktivität von Budesonid. Die Metabolisierung von Budesonid wird hauptsächlich über CYP3A, einer Unterfamilie von Cytochrom P450, vermittelt. Budesonid unterliegt keiner lokalen Inaktivierung in der Nase.

Elimination

Die Metaboliten werden unverändert oder in Form von Konjugaten hauptsächlich renal eliminiert. Unverändertes Budesonid wird im Urin nicht gefunden. Budesonid besitzt eine hohe systemische Clearance (ca. 1,2 l/min) und die Plasmahalbwertszeit nach i.v. Applikation beträgt 2 - 3 Stunden.

Linearität

Die Kinetik von Budesonid ist im klinisch relevanten Dosisbereich dosisproportional.

Kinder und Jugendliche

Budesonid besitzt bei Kindern mit Asthma im Alter von 4 bis 6 Jahren eine systemische Clearance von ca. 0,5 l/min. Pro kg Körpergewicht haben Kinder eine Clearance, die um ca. 50% höher ist als die von Erwachsenen. Nach Inhalation beträgt die terminale Halbwertszeit von Budesonid bei Kindern mit Asthma ca. 2,3 Stunden. Ungefähr dasselbe trifft auf gesunde Erwachsene zu. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) nach Anwendung von 256 Mikrogramm Budesonid via Rhinocort aqua beträgt bei Kindern 5,5 nmol*h/l. Das deutet auf eine höhere systemische Glucocorticoidexposition bei Kindern hin. Bei klinisch empfohlenen Dosen, ist die Pharmakokinetik von Budesonid proportional zur Dosis und die Plasma-Exposition korreliert mit dem Gewicht des Patienten. Diese sollte bei der Festsetzung von pädiatrischen Dosen berücksichtigt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ergebnisse aus Studien zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität zeigen, dass die systemischen Wirkungen von Budesonid, z.B. verminderte Zunahme an Körpergewicht, Atrophie der Lymphgewebe und der Nebennierenrinde, geringer oder ähnlich denen anderer Glucocorticosteroide sind.

Budesonid, in 6 verschiedenen Testsystemen bewertet, zeigte keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen.

Die erhöhte Inzidenz von Gliomen im Gehirn männlicher Ratten, aufgetreten in einer Kanzerogenitätsstudie, konnten in einer Wiederholungsstudie, in der die Inzidenz von Gliomen, sowohl in den Kontroll-, als auch in den Verum-Gruppen (Budesonid, Prednisolon, Triamcinolon-Acetonid) vergleichbar war, nicht verifiziert werden.

Leberveränderungen (primäre hepatozelluläre Neoplasien), die in der ursprünglichen Kanzerogenitätsstudie bei männlichen Ratten gefunden wurden, wurden in der Wiederholungsstudie sowohl mit Budesonid, als auch mit den Referenz-Glucocorticosteroiden gefunden. Diese Effekte beruhen wahrscheinlich auf einem Rezeptoreffekt und repräsentieren daher einen Klasseneffekt.

Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass es keinerlei Hinweise darauf gibt, dass Budesonid oder andere Glucocorticoide Gliome im Gehirn oder primäre hepatozelluläre Neoplasien beim Menschen induzieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natrium Edetat x 2H₂O
- Kaliumsorbat
- Glucose
- Cellulose
- Carmellose-Natrium
- Polysorbat 80
- Salzsäure-Lösung
- gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch: Bis zum Ende des angegebenen Verfalldatums.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

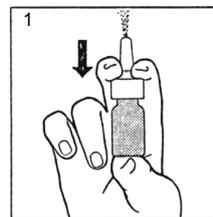
6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Behältnis besteht aus einer 10 ml Braunglasflasche (Typ III) mit 6 ml Suspension (120 Sprühstöße), versehen mit einem 0,05 ml Pumpspray-Ventil und einem Nasenadapter (enthalten Polyoxymethylen, Polypropylen, Polyethylen, rostfreien Stahl, Butylgummi).

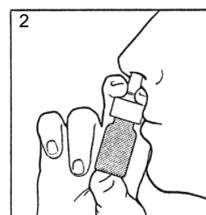
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der ersten Anwendung von Rhinocort aqua muss der Pumpspray durch Schütteln der Flasche und die anschließende Freigabe von 5-10 Sprühstößen in die Luft gebrauchsfertig gemacht werden, sodass ein gleichmäßiger Sprühnebel entsteht (siehe Abbildung). Dieser Vorgang ist zu wiederholen wenn zwischen zwei Anwendungen ein Zeitraum von mehr als 24 Stunden liegt. Wird Rhinocort aqua in kürzeren Abständen verwendet reicht einmaliges Pumpen und Freigabe des Sprühstoßes in die Luft aus.

1. Die Flasche schütteln. Schutzkappe entfernen.
2. Pumpspray, wie auf der Abbildung 1 gezeigt, aufrecht halten.



3. Pumpendüse in ein Nasenloch einführen und die verordnete Anzahl von Sprühstößen einpumpen. Spray im anderen Nasenloch auf gleiche Weise anwenden.
4. Schutzkappe wieder aufsetzen.



Regelmäßige Reinigung der oberen Kunststoffteile ist notwendig:

1. Schutzkappe entfernen.
2. Sprühdüse von der Vorratsflasche abheben.
3. Kunststoffteile in warmem Wasser waschen.
4. An der Luft vollständig trocken lassen und wieder montieren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca Österreich GmbH, A-1030 Wien
E-Mail: info.at@astrazeneca.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Rhinocort aqua 32 Mikrogramm - Nasal-Pumpspray: Z.Nr.: 1-23506
Rhinocort aqua 64 Mikrogramm - Nasal-Pumpspray: Z.Nr.: 1-23508

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Februar 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. April 2005

10. STAND DER INFORMATION

01/2018

REZEPPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

NR, Rezept- und apothekenpflichtig.