

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pulmicort 0,5 mg - Suspension zur Inhalation

Pulmicort 1 mg - Suspension zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pulmicort 0,5 mg Suspension zur Inhalation

Ein Einzeldosisbehältnis enthält 0,5 mg Budesonid pro 2 ml.

Pulmicort 1 mg Suspension zur Inhalation

Ein Einzeldosisbehältnis enthält 1 mg Budesonid pro 2 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension für einen Vernebler, zur Inhalation.

Weiß, klare und sterile Suspension für einen Vernebler in einem Einzeldosisbehältnis aus Plastik (LDPE).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei

- persistierendem Asthma bronchiale, als Controller-Therapie

- chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD),

in den Fällen, wo Treibmittel- oder Pulverinhalatoren nicht anwendbar sind, z.B. bei Säuglingen ab 6 Monaten und Kleinkindern

Hinweis: Pulmicort ist nicht zur Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet.

- lebensbedrohlicher Pseudokrapp (Laryngitis subglottica), bei dem eine Hospitalisierung indiziert ist.

Dieses Arzneimittel ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Monaten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Inhalation mittels Vernebler.

Darf nicht zur Injektion verwendet werden.

Die Dosierung soll individuell und dem Schweregrad der Erkrankung angepasst erfolgen.

Nach Erreichen der gewünschten Wirkung soll die Erhaltungsdosis schrittweise auf die geringste Menge reduziert werden, die zur Kontrolle der Symptome notwendig ist.

Die Anwendung kann ein- oder zweimal täglich erfolgen, wobei die einmal tägliche Anwendung auf Tagesdosen von 0,25 bis 1 mg beschränkt ist.

Empfohlene Einstiegsdosierung

Erwachsene und ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

1 mg - 2 mg pro Tag.

Maximale Tagesdosis: 2 mg.

Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

0,25 mg - 0,5 mg pro Tag

Maximale Tagesdosis: 0,5 mg.

Bei Patienten, die orale Glukokortikosteroide erhalten, kann eine höhere Anfangsdosis (z. B. 1 mg maximale Tagesdosis) erforderlich sein.

Erhaltungsdosierung

Sobald die Asthma-Erkrankung unter Kontrolle ist, soll die Erhaltungsdosis auf die niedrigste wirksame Dosierung eingestellt werden.

Erwachsene und ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

0,5 mg - 4 mg pro Tag.

Maximale Tagesdosis: 4 mg.

In schweren Fällen kann die Dosierung weiter erhöht werden.

Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

0,25 mg - 2 mg pro Tag.

Maximale Tagesdosis: 2 mg.

Die maximale Dosis von 2 mg pro Tag soll bei Kindern nur in Fällen von schwerem Asthma und nur über einen begrenzten Zeitraum hinweg in Betracht gezogen werden.

Einmal tägliche Dosierung

Die einmal tägliche Dosierung kann sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen in Betracht gezogen werden, die eine Erhaltungsdosis von 0,25 mg bis 1 mg Budesonid täglich benötigen. Die einmal tägliche Anwendung kann sowohl bei Patienten, die nicht mit Glukokortikosteroiden behandelt werden, als auch bei Patienten, die mit inhalativen Glukokortikosteroiden gut eingestellt sind, begonnen werden.

Die Anwendung kann entweder morgens oder abends erfolgen. Bei Verschlechterung des Asthmas soll die Dosis erhöht und über den Tag hinweg, je nach Bedarf, aufgeteilt werden.

Wirkungseintritt

Die Verbesserung der Kontrolle des Asthmas nach Anwendung von Pulmicort Suspension kann innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der Behandlung eintreten, die maximale Wirkung wird im Allgemeinen jedoch innerhalb von 2 - 4 Wochen erreicht.

Patienten, die unter oraler Glukokortikoidtherapie stehen

Die Behandlung mit Pulmicort - Suspension kann, bei gleichbleibender bzw. verbesserter Asthmakontrolle, den Ersatz bzw. die deutliche Reduktion oraler Glukokortikoide ermöglichen. Wird eine Umstellung von oralen Steroiden auf Pulmicort begonnen, soll sich der Patient in einem relativ stabilen Stadium befinden.

Zu Beginn wird eine hohe Dosis von Pulmicort Suspension parallel mit der gewohnten oralen Glukokortikoid-Erhaltungsdosis für ungefähr 10 Tage angewendet. Nach ca. einer Woche wird die orale Dosis schrittweise (z.B.: 2,5 mg Prednisolon oder das Äquivalent pro Monat) auf die niedrigste mögliche Dosierung reduziert. Dabei wird ein langsames Ausschleichen dringend empfohlen. In vielen Fällen ist ein vollständiger Ersatz der oralen Glukokortikoide durch Pulmicort Suspension möglich.

Weitere Informationen zum Absetzen der Kortikosteroide siehe Abschnitt 4.4.

Pseudokrapp

Bei Säuglingen und Kindern mit Pseudokrapp beträgt die allgemein verwendete Dosis 2 mg vernebeltes Budesonid. Diese Dosis wird als Einzeldosis oder aufgeteilt auf 2 Dosen zu je 1 mg im Abstand von 30 Minuten verabreicht. Die Dosis kann alle 12 Stunden maximal für 36 Stunden oder bis zur klinischen Verbesserung wiederholt werden.

Patienten mit Leber-/Niereninsuffizienz

Für die Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor. Da Budesonid vorwiegend über den Leberstoffwechsel eliminiert wird, sind bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose nach oraler Verabreichung erhöhte Serumspiegel zu erwarten.

Dosisaufteilung

Der Inhalt jedes Einzeldosisbehältnisses kann halbiert werden, um eine genaue Dosiseinstellung zu ermöglichen. Jedes Einzeldosisbehältnis ist mit einem Messstrich versehen. Diese Linie gibt das Volumen von 1 ml an, wenn das Einzeldosisbehältnis mit der Öffnung nach unten gehalten wird. Wenn nur 1 ml verwendet wird, muss der Inhalt soweit geleert werden, bis sich die Flüssigkeitsoberfläche mit dem Messstrich deckt.

Geöffnete Einzeldosisbehältnisse müssen lichtgeschützt im Folienkuvert aufbewahrt und innerhalb von 12 Stunden verwendet werden. Zu beachten ist, dass der verbleibende Rest nicht steril ist, wenn nur 1 ml verwendet wurde.

Dosierungstabelle

| Dosis in mg | Volumen der Pulmicort Suspension zur Inhalation | |
|-------------|---|--|
| | Pulmicort 0,5 mg - Suspension zur Inhalation | Pulmicort 1 mg - Suspension zur Inhalation |
| 0,25 | 1 ml*) | - |
| 0,5 | 2 ml | - |
| 0,75 | 3 ml | - |
| 1 | - | 2 ml |
| 1,5 | - | 3 ml |
| 2 | - | 4 ml |

*) mit 0,9%-iger Kochsalzlösung auf ein Volumen von 2 ml zu mischen.

Hinweise zur korrekten Handhabung von Pulmicort – Suspension

Pulmicort - Suspension sollte mittels Jet-Vernebler durch ein passendes Mundstück oder einer entsprechenden Gesichtsmaske inhaliert werden. Der Vernebler sollte an einen Luftkompressor mit einem adäquaten Luftstrom (5 - 8 l/min) angeschlossen werden, das Füllvolumen sollte 2 - 4 ml betragen.

Es ist wichtig, die Patienten auf folgende Punkte hinzuweisen:

- Gebrauchsanweisung, die jeder Packung beigelegt ist, sorgfältig lesen.

- Ultraschallvernebler sind zur Verabreichung von Pulmicort Suspension nicht geeignet und dürfen nicht verwendet werden.
- Pulmicort - Suspension kann mit 0,9%iger Kochsalzlösung und mit Lösungen zur Vernebelung von Terbutalin, Salbutamol, Fenoterol, Acetylcystein, Natriumcromoglycat oder Ipratropium gemischt werden. Die Mischung ist innerhalb von 30 Minuten zu verwenden.
- Mund nach jeder Inhalation der verschriebenen Dosis mit Wasser spülen, um das Risiko einer Soorbildung in Mund und Rachen zu minimieren.
- Gesicht nach jeder Anwendung mittels Gesichtsmaske waschen, um Hautirritationen zu vermeiden.
- Vernebler entsprechend den Herstelleranforderungen reinigen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Budesonid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- unbehandelte Lungenmykosen und Lungentuberkulose
- schwere virale und bakterielle Infektionen der Atemwege

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pulmicort - Suspension ist nicht für eine rasche Symptomerleichterung bei akuten Asthma-Anfällen vorgesehen. Hier wird für gewöhnlich ein kurz wirksamer inhalativer Bronchodilatator benötigt. Ist eine kurz wirksame Bronchodilatator-Behandlung ineffektiv bzw. sollten die Patienten mehr Inhalationen als gewöhnlich benötigen, ist ärztlicher Rat einzuholen.

In solchen Fällen sollte eine Verstärkung der anti-inflammatorischen Behandlung in Betracht gezogen werden; z. B. durch eine Erhöhung der Dosis von inhalativem Budesonid oder einer Behandlung mit oralen Glukokortikoiden.

Aufgrund der niedrigen Freisetzung von Budesonid sollten Ultraschallvernebler zur Verabreichung von Pulmicort - Suspension zur Inhalation nicht verwendet werden.

Verschlimmert sich die Atemnot nach der Inhalation akut (paradoxe Bronchospasmus), sollte die Behandlung sofort abgesetzt und der Behandlungsplan vom Arzt überprüft werden.

Bei bakterieller Exazerbation der Atemwegserkrankung ist eine adäquate Antibiotikatherapie durchzuführen. Akute Exazerbationen bei Asthma können eine gleichzeitige kurzdauernde Behandlung mit oralen Steroiden erfordern. Gegebenenfalls ist auch eine gleichzeitige Anwendung mittels einer Inhalationshilfe möglich.

Wenn jedoch eine Virusinfektion der oberen Atemwege vorhanden ist, sollte der Patient seine reguläre Asthmamedikation beibehalten. Bei Patienten, von denen man weiß, dass eine respiratorische Virusinfektion rasch gesundheitliche Probleme verursachen kann, sollte eine kurze orale Kortikosteroidbehandlung erwogen werden.

Pneumonie bei COPD-Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden.

Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

Kinder sollten Pulmicort nur unter Aufsicht eines Erwachsenen und nur nach Vorschrift des Arztes anwenden.

Kinder, die unter einer Behandlung mit Immunsuppressiva stehen, sind empfänglicher für Infektionserkrankungen als gesunde Kinder. Der Krankheitsverlauf bei Windpocken und Masern kann bei Kindern mit immunsuppressiver Kortikoidtherapie schwerwiegend sein. Bei solchen Kindern, oder bei Kindern, die diese Krankheiten noch nicht hatten, sollte besondere Vorsicht angewandt werden, um diese Erkrankungen zu vermeiden. Bei Erkrankung ist eine Behandlung mit Varicella zoster Immunglobulin oder eine gemeinsame Gabe mit i.v. Immunglobulin angezeigt, sofern dies zweckdienlich erscheint.

Bei Windpocken kann eine antivirale Therapie in Betracht gezogen werden.

Das Wachstum muss bei Kindern und Heranwachsenden, die mit Kortikosteroiden behandelt werden, streng überwacht und die Kontrolle des Asthmas gegen eine mögliche Wachstumsretardierung abgewogen werden.

Die lokalen Langzeitwirkungen von Pulmicort Suspension beim Menschen sind nicht vollständig bekannt.

Systemische Effekte von inhalativen Kortikosteroiden können auftreten, besonders bei hohen Dosierungen, die für längere Zeiträume verschrieben werden. Diese Effekte treten mit weit geringerer Wahrscheinlichkeit auf als bei oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Effekte beinhalten Cushing-Syndrom, Cushingoide Gesichtszüge, Unterdrückung der Nebennierenfunktion, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verringerung der mineralischen Knochendichte, Katarakt, Glaukom und seltener Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens (vor allem bei Kindern), einschließlich Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Nervosität, Depression oder Aggression (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, dass die Dosierung der inhalativen Kortikosteroide auf die niedrigste mögliche Dosis eingestellt wird, die eine effektive Asthmakontrolle aufrechterhält.

Einfluss auf das Wachstum

Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden, kontrollieren. Im Falle einer Wachstumsverlangsamung sollte die Indikationsstellung nochmals, mit dem Ziel der Dosisreduktion der inhalativen Kortikosteroide, überprüft werden. Die Vorteile der Therapie mit Glukokortikoiden sind gegenüber der Möglichkeit der Wachstumsverlangsamung abzuwägen. Zusätzlich soll eine Überweisung des Patienten zu einem Facharzt für pädiatrische Pneumologie in Betracht gezogen werden.

Patienten, die unter oraler Glukokortikoidtherapie stehen

Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, die von einer systemischen Glukokortikoidtherapie auf eine Therapie mit Pulmicort umgestellt werden, da bei ihnen das Risiko einer Beeinträchtigung der Nebennierenfunktionen besteht. Patienten, die eine hochdosierte Kortikosteroid-Notfalltherapie bzw. eine längere Behandlung mit den empfohlenen Höchstdosen von inhalativen Kortikosteroiden erhalten, können ebenfalls betroffen sein.

Bei diesen Patienten können unter größerem Stress Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz auftreten. Eine zusätzliche orale Glukokortikoidtherapie ist in Phasen von Stress oder vor Operationen in Erwägung zu ziehen.

Die Behandlung mit Pulmicort Suspension kann es ermöglichen, bei gleichbleibender, bzw. verbesserter Kontrolle des Asthmas orale Glukokortikoide zu ersetzen, bzw. deren Dosis deutlich zu reduzieren.

Bei manchen Patienten können während der Umstellung von einer oralen Glukokortikosteroidtherapie auf Pulmicort Symptome wie Muskel- und Gelenkschmerzen auftreten. Eine generell unzureichende Steroidwirkung sollte in Betracht gezogen werden, wenn in seltenen Fällen Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen auftreten. In diesen Fällen kann eine vorübergehende Erhöhung der oralen Glukokortikosteroiddosis notwendig sein.

Der Ersatz einer oralen Steroidtherapie durch eine inhalative Behandlung kann Allergien (z. B. Rhinitis und Ekzeme), die zuvor mittels systemischer Medikation unterdrückt wurden, wieder zum Vorschein bringen. Solche allergischen Reaktionen sollen mit Antihistaminika bzw. topischen Zubereitungen symptomatisch behandelt werden.

Patienten, die nicht unter oraler Glukokortikoidtherapie stehen

Bei sehr starker Verschleimung der Bronchien kann das Eindringen von Budesonid in die Bronchialschleimhaut erheblich vermindert sein. In diesen Fällen empfiehlt sich eine kurzfristige hochdosierte orale, bzw. parenterale Glukokortikoidtherapie, um einen besseren Zutritt des Aerosols an die Bronchialschleimhaut zu gewährleisten. Bei Beibehaltung der inhalativen Budesonid-Behandlung wird die orale bzw. parenterale Glukokortikoidtherapie schrittweise abgesetzt.

Eine verringerte Leberfunktion kann die Ausscheidung von Kortikosteroiden beeinflussen. Dies führt zu einer niedrigeren Eliminationsrate und einer erhöhten systemischen Exposition. Deshalb ist auf mögliche systemische Nebenwirkungen zu achten. Die intravenöse Pharmakokinetik von Budesonid ist bei leberzirrhotischen Patienten und gesunden Patienten ähnlich. Nach oraler Einnahme von Budesonid wird die Pharmakokinetik durch eine beeinträchtigte Leberfunktion beeinflusst, was sich in einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit ausdrückt. Dies ist jedoch bei inhalativer Anwendung von geringer klinischer Bedeutung, da die systemische Verfügbarkeit von Budesonid relativ gering ist.

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)

Bei Patienten mit aktiver oder inaktiver Lungentuberkulose, sowie bei Patienten mit durch Pilzen oder Viren verursachten Infektionen der Atemwege, sollte besondere Vorsicht angewandt werden.

Während der Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden kann eine orale Candidose auftreten. Diese Infektion kann eine antimykotische Therapie erfordern und bei manchen Patienten ist eine Einstellung der Kortikosteroid-Therapie erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2).

Wie auch bei anderen inhalativen Behandlungen kann ein paradoxer Bronchospasmus mit plötzlich auftretender Atemnot und keuchender Atmung direkt nach der Anwendung einer Dosis auftreten. Tritt dies auf, muss die Therapie mit dem inhalativen Budesonid sofort eingestellt, der Patient neu bewertet und eine alternative Therapie festgelegt 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.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die bei der Behandlung von Asthma oder COPD 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 Pulmicort 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 Pulmicort mit antifungalen Mitteln (wie Itraconazol und Ketoconazol) verabreicht wird, sollte der Abstand zwischen den Behandlungen so lange wie möglich sein.

Limitierte Daten zu dieser Interaktion bei hochdosierter inhalativer Therapie mit Budesonid zeigen, dass deutlich erhöhte Plasmaspiegel (durchschnittlich um das 4-fache) auftreten können, wenn gleichzeitig Itraconazol 200 mg einmal täglich verabreicht wird (Einzeldosis 1000 µg).

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

Da die Nebennierenfunktion 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, klinisch jedoch nicht signifikanten, Effekt auf die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Budesonid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ein Großteil der Ergebnisse aus prospektiven epidemiologischen Studien und weltweiten Post-Marketing-Erfahrungen zeigt kein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen von inhalativem Budesonid während der Schwangerschaft, die sich negativ auf die Gesundheit des Fötus oder des Säuglings auswirken.

Sowohl für den Fötus, als auch für die Mutter ist eine adäquate Asthmatherapie während der Schwangerschaft von großer Bedeutung.

Wie bei anderen Arzneimitteln erfordert die Anwendung von Budesonid während der Schwangerschaft die Abwägung des Nutzens für die Mutter gegen das Risiko für den Fötus.

Inhalative Glukokortikosteroide sollten wegen ihrer geringen systemischen Wirkungen im Vergleich zu äquipotenten Dosen oraler Glukokortikosteroide zur Behandlung von Asthma vorgezogen werden.

Stillzeit

Budesonid wird in die Muttermilch abgegeben.

Bei therapeutischen Dosen von Pulmicort sind aber keine Auswirkungen für das zu stillende Kind zu erwarten. Budesonid kann daher in der Stillzeit angewendet werden.

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

In einer pharmakokinetischen Studie betrug die tägliche Exposition des Säuglings für beide Dosierungen 0,3% der täglichen Dosis der Mutter und die mittlere Plasmakonzentration beim Säugling 1/6000 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 Daten mit inhalativ verabreichtem Budesonid und der Tatsache, dass Budesonid in therapeutischen Dosen nach nasaler, inhalativer, oraler und rektaler Applikation lineare pharmakokinetische Eigenschaften innerhalb der therapeutischen Dosierungsintervalle aufweist, wird nur eine geringe Exposition des gestillten Kindes erwartet.

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

Pulmicort hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Untersuchungen, Literaturberichte und Post-Marketing-Erfahrungen haben gezeigt, dass folgende Nebenwirkungen auftreten können:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

| | |
|---------------|--|
| Sehr häufig | (≥1/10) |
| Häufig | (≥1/100, <1/10) |
| Gelegentlich | (≥1/1.000, <1/100) |
| Selten | (≥1/10.000, <1/1.000) |
| Sehr selten | (<1/10.000) |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: oropharyngeale Candidose, Pneumonie (bei COPD-Patienten)

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Unmittelbare und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe weiter unten) einschließlich Rush, Kontaktdermatitis, Urtikaria, Angioödem und anaphylaktische Reaktion

Endokrine Erkrankungen

Selten: Anzeichen oder Symptome systemischer Glukokortikosteroidwirkungen einschließlich Unterfunktion der Nebenniere, Wachstumsretardierung (siehe untenstehenden Abschnitt „Kinder und Jugendliche“)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Anzeichen oder Symptome systemischer Glukokortikosteroidwirkungen einschließlich Unterfunktion der Nebenniere, verringerte Körperwachstumsgeschwindigkeit
Dies ist möglicherweise von Dosierung, Anwendungsdauer, gleichzeitigen oder vorangegangenen Glukokortikoidtherapien und der individuellen Sensibilität abhängig.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depressionen, Angst

Selten: Ruhelosigkeit, Nervosität, Verhaltensänderungen (besonders bei Kindern)

Nicht bekannt: Schlafstörungen, Aggression (besonders bei Kindern), psychomotorische Hyperaktivität

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Tremor

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Katarakt, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Glaukom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten, Heiserkeit, Hustenreiz

Selten: paradoxer Bronchospasmus, Dysphonie, Heiserkeit (Kinder und Jugendliche), allergische Rhinitis, anaphylaktische Reaktionen,

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Reizungen der Schleimhaut mit Schluckbeschwerden, Hefepilz-Besiedlung (Soor) der Mund- und Rachenschleimhaut

Selten: Blutergüsse, Allergien (allergische Hauterscheinungen)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskel-Spasmen

Nicht bekannt: Verringerung der mineralischen Knochendichte

In seltenen Fällen können Arzneimittel zur Inhalation durch einen unbekanntem Mechanismus einen Bronchospasmus hervorrufen.

In seltenen Fällen können bei inhalativen Glukokortikosteroiden Anzeichen oder Symptome einer systemischen Glukokortikoidwirkung (z. B. Nebennierenunterfunktion und Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit) auftreten. Dies ist möglicherweise von Dosierung, Anwendungsdauer, gleichzeitigen oder vorangegangenen Glukokortikoidtherapien und der individuellen Sensibilität abhängig.

In einigen Fällen sind bei der Verwendung eines Verneblers mit Gesichtsmaske als Ausdruck einer Überempfindlichkeitsreaktion Irritationen der Gesichtshaut aufgetreten. Um Hautreizungen zu verhindern, ist das Gesicht nach Anwendung der Gesichtsmaske mit Wasser zu waschen.

Die Ergebnisse aus klinischen Studien an 13119 Patienten unter inhalativem Budesonid und 7278 Patienten unter Placebo wurden gepoolt. Die Häufigkeit von Angst betrug 0,52% unter inhalativem Budesonid und 0,63% unter Placebo; jene von Depression betrug 0,67% unter inhalativem Budesonid und 1,15 unter Placebo.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund des Risikos einer Wachstumsverzögerung bei pädiatrischen Patienten sollte 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 Pulmicort Suspension, auch bei stark überhöhten Dosen, werden keine klinischen Komplikationen erwartet.

Im Falle einer Überdosierung können allenfalls systemische Wirkungen und Nebenwirkungen einer Glukokortikoidtherapie auftreten. Pulmicort sollte schrittweise abgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel für obstruktive Atemwegserkrankungen, Inhalationsmittel, Glukokortikoide

ATC-Code: R03BA02.

Budesonid ist ein Glukokortikoid mit einer starken lokal entzündungshemmenden Wirkung.

Topische entzündungshemmende Wirkung

Der genaue Wirkmechanismus von Glukokortikosteroiden bei der Behandlung von Asthma und COPD ist nicht vollständig bekannt. Dabei spielen antientzündliche Wirkungen, im Zusammenhang mit T-Zellen, Eosinophilen und Mastzellen, wie die Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Cytokin-vermittelter Immunreaktionen möglicherweise eine wichtige Rolle. Die intrinsische Wirksamkeit von Budesonid, gemessen als Affinität zum Glukokortikoidrezeptor, beträgt etwa das 15-fache der von Prednisolon.

In einer klinischen Studie mit Asthmatikern, in der inhalativ und oral verabreichtes Budesonid verglichen wurde, zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Wirksamkeit von inhaliertem, jedoch nicht von oral verabreichtem Budesonid. Der therapeutische Effekt herkömmlicher Budesoniddosierungen kann daher weitgehend durch die direkte lokale Wirkung auf die Atemwege erklärt werden.

Budesonid hat in Provokationsstudien an Mensch und Tier anti-anaphylaktische und anti-inflammatorische Wirkungen, ausgedrückt durch verminderte Bronchialobstruktion sowohl bei der Sofortreaktion als auch bei der allergischen Spätreaktion, gezeigt.

Asthmaexazerbation

Ein- oder zweimal täglich verabreichtes inhalatives Budesonid wirkt sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen präventiv gegen Asthmaexazerbationen.

Belastungsinduziertes Asthma

Zweimal täglich verabreichtes inhalatives Budesonid ist bei der Anwendung zur Prävention von belastungsinduziertem Asthma wirksam.

Atemwegsreaktivität

Budesonid verringert bei hyperreaktiven Patienten die Atemwegsreaktivität sowohl bei direkter als auch bei indirekter Provokation.

Funktion der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse

Inhalatives Budesonid (verabreicht als Pulmicort Suspension) verursachte in empfohlenen Dosierungen in ACTH-Tests bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 8 Jahren keine signifikante Wirkung auf die Fähigkeit, bei ACTH-Stimulation, den Cortisolspiegel zu erhöhen. Langzeitbeobachtungen bis zu 52 Wochen bestätigten das Fehlen einer Suppression auf die Funktion der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse.

Körperwachstum

Langzeitstudien an Kindern und Jugendlichen, die mit Budesonid behandelt wurden, zeigten, dass sie ihre endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter erreichten, obwohl eine vorübergehende Reduktion im Größenwachstum (ungefähr 1 cm) im ersten Jahr der Behandlung beobachtet wurde.

Einfluss auf die Plasmakonzentration von Cortisol

Studien an gesunden Probanden mit Pulmicort Turbohaler ergaben dosisabhängige Auswirkungen auf Plasma- und Urin-Cortisol-Spiegel. Wie ACTH Test zeigten, haben empfohlene Dosen von Pulmicort Turbohaler signifikant weniger Auswirkungen auf die Funktion der Nebenniere als Prednison 10 mg.

Kinder und Jugendliche

Asthma

Die Wirksamkeit von Pulmicort Suspension wurde in vielen Studien evaluiert und es zeigte sich, dass Pulmicort Suspension einmal täglich oder zweimal täglich verabreicht, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zur prophylaktischen Behandlung von persistierendem Asthma wirksam ist.

Pseudokrupp

Mehrere Studien zum Vergleich von Pulmicort Suspension mit Placebo wurden bei Kindern mit Pseudokrupp durchgeführt. Beispiele repräsentativer Studien zur Beurteilung der Therapie mit Pulmicort Suspension bei Kindern mit Pseudokrupp werden nachfolgend aufgeführt.

Wirksamkeit bei Kindern mit mildem bis mäßigem Pseudokrupp

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit 87 Kindern (im Alter von 7 Monaten bis 9 Jahren), die mit der klinischen Diagnose Pseudokrupp ins Krankenhaus eingewiesen wurden, untersuchte, ob Pulmicort Suspension den Pseudokrupp-Symptomscore verbessert oder die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus verkürzt. Es erfolgte eine initiale Dosis von Pulmicort Suspension (2 mg) oder Placebo gefolgt von Pulmicort Suspension 1 mg oder Placebo alle 12 Stunden. Pulmicort Suspension verbesserte statistisch signifikant den Pseudokrupp-Symptomscore nach 12 und 24 Stunden und nach 2 Stunden bei Patienten mit einem initialen Pseudokrupp-Score von über 3. Zusätzlich wurde die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus um 33% reduziert.

Wirksamkeit bei Kindern mit mäßigem bis schwerem Pseudokrupp

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie verglich die Wirksamkeit von Pulmicort Suspension mit Placebo in der Behandlung von Pseudokrupp an 83 Kindern und Säuglingen (im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren), die aufgrund eines Pseudokrups ins Krankenhaus eingewiesen wurden. Die Patienten erhielten entweder Pulmicort Suspension 2 mg oder Placebo alle 12 Stunden für maximal 36 Stunden oder bis diese aus dem Krankenhaus entlassen wurden. Der totale

Pseudokrupp-Symptomscore wurde 0, 2,6, 12, 24, 36 und 48 Stunden nach der initialen Dosis beurteilt. Nach 2 Stunden zeigten beide Gruppen eine vergleichbare Verbesserung des Pseudokrupp-Symptomscores, ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nach 6 Stunden verbesserte sich der Pseudokrupp-Symptomscore in der Pulmicort Suspension Gruppe statistisch signifikant im Vergleich zur Placebo Gruppe und diese Verbesserung gegenüber Placebo zeigte sich ähnlich evident nach 12 und 24 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Erwachsenen beträgt die systemische Verfügbarkeit von Budesonid nach Verabreichung von Pulmicort Suspension mittels Jet-Vernebler etwa 15% der nominalen Dosis und 40-70% der an den Patienten abgegebenen Dosis. Ein geringer Teil des systemisch verfügbaren Wirkstoffes rührt von geschlucktem Wirkstoff her. Die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 10-30 min nach Beginn der Vernebelung erreicht und beträgt nach einer Einzeldosis von 2 mg ca. 4 nmol/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 Glukokortikosteroidaktivität biotransformiert. Die Glukokortikosteroidaktivität der Hauptmetaboliten, 6-beta-Hydroxybudesonid und 16-alpha-Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1% der Aktivität von Budesonid. Der Metabolismus von Budesonid wird primär durch CYP3A, einer Unterfamilie des Cytochroms p450, vermittelt.

Elimination

Die Metaboliten von Budesonid werden direkt oder in Form von Konjugaten 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 bei klinisch relevanten Dosen dosisproportional.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern im Alter von 4-6 Jahren mit Asthma beträgt die systemische Verfügbarkeit von Budesonid, verabreicht als Pulmicort Suspension mittels Jet-Vernebler (Pari LC Jet Plus mit Pari Master Compressor), ca. 6% der Nominaldosis und 26% der an den Patienten verabreichten Dosis. Die systemische Verfügbarkeit bei Kindern beträgt etwa die Hälfte von jener bei Erwachsenen. Die maximale Plasmakonzentration, die ca. 20 min nach Beginn der Vernebelung einer Dosis von 1 mg bei 4-6 Jahre alten Kindern mit Asthma auftritt, beträgt ca. 2,4 nmol/l.

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 auch auf gesunde Erwachsene zu.

Die Exposition (C_{max} und AUC) von Budesonid nach Verabreichung einer Dosis von 1 mg mittels Vernebler an 4-6 Jahre alte Kinder ist vergleichbar mit jener von gesunden Erwachsenen, welche die gleiche verabreichte Dosis mit denselben Vernebelungssystemen erhielten.

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 Glukokortikosteroide 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, konnte 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 originalen Kanzerogenitätsstudie bei männlichen Ratten gefunden wurden, wurden in der Wiederholungsstudie sowohl mit Budesonid als auch mit den Referenz-Glukokortikosteroiden gefunden. Diese Effekte beruhen wahrscheinlich auf einen Rezeptoreffekt und repräsentieren somit einen Klasseneffekt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 80
Dinatriumedetat
Natriumchlorid
Citronensäure
Natriumcitrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es sind keine Inkompatibilitäten bekannt. Die Kompatibilität wurde mit den im Abschnitt 6.6, "Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung", erwähnten Lösungen untersucht.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre, bei Lagerung unter 30 °C.

Nach Öffnen des Folienkuverts müssen die darin enthaltenen Einzeldosisbehältnisse lichtgeschützt innerhalb von 3 Monaten verwendet werden. Der Inhalt eines Behältnisses muss innerhalb von 12 Stunden aufgebraucht werden. Wenn nur 1 ml verwendet wurde, ist zu beachten, dass der verbleibende Rest nicht steril ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aufrecht lagern. Nicht einfrieren.

Nicht über 30 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

20 x 2 ml Einzeldosisbehältnisse (4 mal 5 Einzeldosisbehältnisse aus Kunststoff (LD-Polyethylen) zu je 2 ml). Jeweils 5 Einzeldosisbehältnisse sind in einem verschlossenen Folienkuvert aus Aluminium verpackt, 4 Folienkuverts zu jeweils 5 x 2 ml.

Jedes Einzeldosisbehältnis ist mit einer Linie versehen. Wenn man das Einzeldosisbehältnis verkehrt herum hält (Flügel nach unten), zeigt diese Linie das Volumen von 1 ml an.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Pulmicort - Suspension zur Inhalation kann mit 0,9%-iger Kochsalzlösung und mit Terbutalin-, Salbutamol-, Fenoterol-, -, Natriumcromoglycat- oder Ipratropium-Lösungen zur Vernebelung gemischt werden. Die Mischung ist innerhalb von 30 Minuten zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca Österreich GmbH,
A-1120 Wien
Tel.: (+43 1) 711 31 - 0
E-Mail: info.at@astrazeneca.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Pulmicort 0,5 mg - Suspension zur Inhalation: Z.Nr.: 1-20318

Pulmicort 1 mg - Suspension zur Inhalation: Z.Nr.: 1-20319

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Pulmicort 0,5 mg - Suspension zur Inhalation:

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Dezember 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. August 2005

Pulmicort 1 mg - Suspension zur Inhalation:

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Dezember 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. August 2005

10. STAND DER INFORMATION

02/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten