

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pulmicort Turbohaler 0,1 mg - Dosier-Pulverinhalator

Pulmicort Turbohaler 0,2 mg - Dosier-Pulverinhalator

Pulmicort Turbohaler 0,4 mg - Dosier-Pulverinhalator

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pulmicort Turbohaler 0,1 mg - Dosier-Pulverinhalator

Jede Einzeldosis enthält 0,1 mg Budesonid

Pulmicort Turbohaler 0,2 mg - Dosier-Pulverinhalator

Jede Einzeldosis enthält 0,2 mg Budesonid

Pulmicort Turbohaler 0,4 mg - Dosier-Pulverinhalator

Jede Einzeldosis enthält 0,4 mg Budesonid

Pulmicort Turbohaler enthält keine sonstigen Bestandteile.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes Pulver zur Inhalation.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pulmicort - Turbohaler zur Inhalation ist indiziert bei Patienten mit Asthma bronchiale, die eine Erhaltungstherapie mit Glukokortikoiden zur Kontrolle einer zu Grunde liegenden entzündlichen Erkrankung der Atemwege benötigen.

Pulmicort Turbohaler ist zusätzlich bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) indiziert, bei denen eine erfolgreiche Wirksamkeit während der ersten 3-6 Monate der Therapie nachgewiesen werden konnte.

Dieses Arzneimittel ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Asthma bronchiale

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 empfohlenen Anfangs- bzw. Höchstdosierungen von Pulmicort - Turbohaler, in Abhängigkeit von vorangegangenen Asthma-Therapien, sind in der folgenden Tabelle angeführt:

Tabelle 1 **Empfohlene Anfangs- bzw. Höchstdosen**

	Vorangegangene Therapie	Empfohlene Anfangsdosen	Empfohlene Höchstdosen
Erwachsene und ältere Patienten (≥ 65 Jahre)	Nicht-steroidale Behandlung	0,2 - 0,4 mg einmal täglich oder 0,1 - 0,4 mg zweimal täglich	0,8 mg zweimal täglich
	Inhalative Glukokortikosteroide	0,2 - 0,4 mg einmal täglich oder 0,1 - 0,4 mg zweimal täglich	0,8 mg zweimal täglich

Tabelle 1 Empfohlene Anfangs- bzw. Höchstdosen

	Vorangegangene Therapie	Empfohlene Anfangsdosen	Empfohlene Höchstdosen
	Orale Glukokortikosteroide	0,4 - 0,8 mg zweimal täglich	0,8 mg zweimal täglich
Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche	Nicht-steroidale Behandlung	0,2 - 0,4 mg einmal täglich oder 0,1 - 0,2 mg zweimal täglich	0,4 mg zweimal täglich
		Inhalative Glukokortikosteroide	
	Orale Glukokortikosteroide	0,2 - 0,4 mg zweimal täglich	0,4 mg zweimal täglich

Bei schwerem Asthma und während einer Exazerbation kann eine Aufteilung der Tagesdosis auf 3-4 Anwendungen pro Tag von Vorteil sein.

Erhaltungsdosis

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

Erwachsene und ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

0,1 mg - 1,6 mg pro Tag.

Maximale Tagesdosis: 1,6 mg.

Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche

0,1 mg - 0,8 mg pro Tag.

Maximale Tagesdosis: 0,8 mg.

Einmal tägliche Dosierung

Die tägliche Dosis wird für gewöhnlich auf 1-2 Anwendungen pro Tag aufgeteilt. Eine einmal tägliche Anwendung kann sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern ab 5 Jahren, die eine Dosis von 0,1 bis 0,4 mg Budesonid am Tag benötigen, in Erwägung gezogen werden. Eine einmal tägliche Anwendung kann sowohl bei Patienten, die bisher mit nichtsteroidalen Arzneimitteln behandelt wurden, als auch bei Patienten, die gut mit inhalativen Glukokortikoiden eingestellt sind, begonnen werden. Die Dosis kann entweder am Morgen oder am Abend inhaliert werden. Wenn eine Verschlechterung des Asthmas auftritt, soll die Häufigkeit der Anwendungen und die Dosierung gesteigert werden.

Wirkungseintritt

Die Verbesserung der Kontrolle des Asthmas nach inhalativer Anwendung von Pulmicort Turbohaler kann innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung eintreten. Bis zur maximalen Wirkung können jedoch nach Behandlungsbeginn 1 - 2 Wochen oder mehr vergehen.

Hinweise zur korrekten Handhabung von Pulmicort - Turbohaler

Pulmicort Turbohaler wird durch die Atemluft betrieben, d.h. wenn der Patient durch das Mundstück inhaliert, folgt die Substanz der inhalierten Luft in die Atemwege (siehe auch Abschnitt 6.6).

Es ist wichtig, den Patienten auf folgende Punkte hinzuweisen:

- Gebrauchsanweisung, die jeder Packung beigelegt ist, sorgfältig lesen.
- Kräftig und tief durch das Mundstück einatmen, um eine optimale Dosisaufnahme über die Lunge zu gewährleisten.
- Unter keinen Umständen durch das Mundstück ausatmen.
- Mund nach jeder Inhalation der verschriebenen Dosis mit Wasser spülen, um das Risiko einer Soorbildung in Mund und Rachen zu minimieren.

Möglicherweise schmeckt oder spürt der Patient die Verabreichung der Dosis bei Anwendung des Turbohalers nicht, da die abgegebene Menge des Arzneimittels gering ist.

Patienten, die nicht unter Glukokortikoidtherapie stehen

Patienten, die eine Erhaltungstherapie zur Behandlung von Asthma benötigen, können von einer Behandlung mit Pulmicort Turbohaler in Dosierungen, wie sie in der oben angeführten Tabelle empfohlen sind, profitieren. Bei Patienten, die auf die Einstiegsdosierungen nicht zufriedenstellend ansprechen, kann durch höhere Dosierungen unter Umständen eine zusätzliche Asthmakontrolle erreicht werden.

Patienten, die unter inhalativer Glukokortikoidtherapie stehen

Klinische Studien haben bei Verabreichung derselben Menge Budesonid mittels Turbohaler eine verbesserte Effektivität im Vergleich zur Verabreichung mittels Dosieraerosol gezeigt. Es kann bei Patienten, die von einem Dosieraerosol mit Budesonid auf Pulmicort Turbohaler umgestellt werden und bei denen die Kontrolle von Asthma zufriedenstellend gegeben ist, möglich sein, die Dosierung bis auf die Hälfte der zuvor mit Dosieraerosol eingenommenen Dosis zu reduzieren. Auch bei Patienten, die zuvor eine inhalative Glukokortikoidtherapie erhalten haben und nun umgestellt werden, kann, bei guter Asthmakontrolle, eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, wenn den Patienten zu Beginn dieselbe Dosierungen wie vor der Umstellung verabreicht werden.

Patienten, die unter oraler Glukokortikoidtherapie stehen

Die Behandlung mit Pulmicort Turbohaler kann bei gleichbleibender bzw. verbesserter Asthmakontrolle den Ersatz bzw. die deutliche Reduktion oraler Glucocorticoide 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 Turbohaler 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 Turbohaler möglich.

Weitere Informationen zum Absetzen der Kortikosteroide siehe Abschnitt 4.4.

COPD

Die empfohlene Tagesdosis für Pulmicort Turbohaler ist 0,4 mg zweimal täglich.

Für Patienten mit COPD, die eine orale Glukokortikoidtherapie erhalten und Pulmicort Turbohaler anwenden, wird bei Reduktion der oralen Glukokortikoiddosis die selbe Dosierung wie bei Patienten mit Asthma bronchiale empfohlen.

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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Budesonid.
- unbehandelte Lungenmykosen und Lungentuberkulose
- schwere virale und bakterielle Infektionen der Atemwege

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pulmicort Turbohaler 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 Erhöhung der inhalativen Budesoniddosis oder einer Behandlung mit oralen Glukokortikoiden.

Eine COPD-Exazerbation ist mit einer zusätzlichen Kortikosteroidtherapie gemäß der Bewertung durch den verantwortlichen Arzt zu behandeln.

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.

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 Infektionskrankheiten 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 Turbohaler 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.

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.

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.

Bei manchen Patienten können während der Umstellung von einer oralen Glukokortikosteroidtherapie auf Pulmicort Symptome wie Muskel- und Gelenkschmerzen auftreten. Eine generell unzureichende Glukokortikosteroidwirkung 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 Glukokortikosteroidtherapie durch eine inhalative Behandlung kann Allergien (z.B. Rhinitis und Ekzeme), die zuvor mit systemischen Arzneimitteln unterdrückt wurden, wieder zum Vorschein bringen. Solche allergischen Reaktionen sollten mit Antihistaminika bzw. topischen Zubereitungen symptomatisch behandelt werden.

Patienten, die nicht unter oraler Glukokortikoidtheapie stehen:

Bei sehr starker Verschleimung der Bronchien kann das Eindringen von Budesonid in die Bronchialschleimhaut erheblich vermindert sein. In diesem Fall 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 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.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionen von Budesonid 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 ums 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 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	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100, < 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
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, 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, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Katarakt

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 Knochenerkrankungen

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 individuelle Sensibilität abhängig.

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 Turbohaler, auch bei stark überhöhten Dosen, werden keine klinischen Komplikationen erwartet.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel für obstruktive Atemwegserkrankungen, Inhalationsmittel, Glukokortikoide

ATC-Code: R03B A02

Budesonid ist ein Glukokortikoid mit einer starken lokal entzündungshemmenden Wirkung.

Pulmicort Turbohaler enthält reines Budesonid ohne Hilfsstoffe. Budesonid wird bei der Anwendung von Pulmicort Turbohaler mit der Atemluft angesaugt, sodass die Notwendigkeit der Koordination des Einatmens mit dem Auslösen des Hubs wegfällt. Das Gerät ist so konstruiert, dass die bei Treibgas-Dosieraerosolen bekannten Anwendungsprobleme entfallen und es nicht durch den Kältereiz des Treibgases zu einer Reflexbronchokonstriktion kommt.

Topische entzündungshemmende Wirkung

Der genaue Wirkmechanismus von Glukokortikosteroiden bei der Behandlung von Asthma und COPD ist nicht vollständig bekannt. Dabei spielen anti-entzündliche Wirkungen, 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 bei Erwachsenen präventiv gegen Asthmaexazerbationen.

Belastungsinduziertes Asthma

Ein- oder 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.

COPD

Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger COPD führte die Behandlung mit Pulmicort Turbohaler 0,4 mg zweimal täglich nach 3-6 Monaten zu einer Verbesserung des FEV₁ im Vergleich zu Placebo, dieser Effekt wurde bei der Langzeitbehandlung über drei Jahre beibehalten.

Funktion der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse

Untersuchungen an gesunden Probanden mit Pulmicort Turbohaler zeigten eine dosisabhängige Wirkung auf Plasma- und Urincortisol. Inhalatives Budesonid (verabreicht mittels Turbohaler) verursachte in empfohlenen Dosierungen in ACTH-Tests eine signifikant geringere Wirkung auf die Nebennierenfunktion als 10 mg Prednisolon.

Bei der Verabreichung von Dosierungen bis zu 1600 µg täglich über einen Zeitraum von drei Monaten an Erwachsene und bis zu 800 µg täglich an Kinder traten keine signifikanten Änderungen der Plasmacortisolspiegel und der Reaktion auf eine ACTH-Stimulation auf. Langzeitbeobachtungen bis zu 52

Wochen bestätigten das Fehlen einer Suppression auf die Funktion der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse.

Körperwachstum

Es wurde anfänglich eine kleine, aber vorübergehende Wachstumsreduktion (ungefähr 1 cm) beobachtet, welche üblicherweise innerhalb des ersten Behandlungsjahres auftritt. Langzeitstudien im klinischen Praxisalltag deuten darauf hin, dass Kinder und Jugendliche, die mit inhalativ verabreichtem Budesonid behandelt wurden, im Erwachsenenalter im Durchschnitt die endgültige Norm-Körpergröße erreichen. Jedoch zeigte sich in einer doppelblinden Langzeitstudie, bei der die Budesoniddosis allerdings nicht auf die geringste wirksame Dosis reduziert wurde, dass Kinder und Jugendliche, welche mit inhalativ verabreichtem Budesonid behandelt wurden im Vergleich zu jenen, die zu einer Placebobehandlung randomisiert wurden, eine um durchschnittlich 1,2 cm reduzierte Körpergröße im Erwachsenenalter aufwiesen. Weitere Informationen zur Einstellung auf die geringste wirksame Dosis und zur Kontrolle des Körperwachstums finden Sie in Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Spaltlampenmikroskopische Untersuchungen wurden an 157 Kindern (im Alter von 5-16 Jahren) durchgeführt, die mit einer durchschnittlichen täglichen Dosis von 504 µg über 3-6 Jahre behandelt wurden. Die Ergebnisse wurden mit 111 gleichaltrigen Kindern mit Asthma verglichen. Inhalatives Budesonid konnte nicht mit einem erhöhten späteren Auftreten subkapsulärer Katarakte in Verbindung gebracht werden.

Einfluss auf die Plasmakonzentration von Cortisol

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ungefähr 25-35% der bemessenen Dosis gelangen nach Inhalation mittels Turbohaler in die Lunge. Dies entspricht ungefähr der doppelten Menge, die mittels Dosieraerosol erreicht wird.

Die maximale Plasmakonzentration nach wiederholter oraler Inhalation einzelner Dosen von 0,8 mg Budesonid beträgt ca. 4 nmol/l und wird innerhalb von 30 Minuten erreicht. Die maximale Plasmakonzentration und die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve steigen linear mit der Dosis, sind jedoch nach wiederholter Verabreichung (nach 3 Wochen der Therapie) leicht höher (20-30%) als nach einer Einzeldosis. Die Lungendeposition bei gesunden Probanden betrug ca. 34% ± 10% der

bemessenen Dosis (arithmetisches Mittel \pm SD), wobei 22% im Mundstück zurückblieben und der Rest (ungefähr 45% der bemessenen Dosis) geschluckt wurde. Die systemische Verfügbarkeit von Budesonid mittels Turbohaler beträgt rund 38% der bemessenen Dosis, wobei nur ungefähr 1/6 vom geschluckten Anteil herrühren.

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 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

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.

Bei Kindern mit Asthma, die mit Pulmicort Turbohaler (800 μ g Einzeldosis) behandelt wurden, erreichte die Plasmakonzentration das Maximum (c_{\max} =4,85 nmol/l) 13,8 Minuten nach der Inhalation und sank dann rapide ab. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) betrug 10,3 nmol/h/l. Diese Werte sind generell vergleichbar mit den Werten, die bei Erwachsenen nach gleichen Dosen beobachtet wurden. Jedoch tendieren Kinder zu höheren c_{\max} -Werten.

Die Lungendeposition bei Kindern (31% der nominalen Dosis) ist ähnlich der bei gesunden Erwachsenen gemessenen Lungendeposition (34% der nominalen Dosis).

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, 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 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

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Turbohaler fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Pulmicort Turbohaler ist ein Mehrfachdosenbehältnis, das weißes Pulver zur Inhalation enthält. Die durch das Gerät genau bemessene Pulvermenge wird durch die Atemluft angesaugt. Das Inhaliergerät ist aus Kunststoffteilen zusammengesetzt.

Pulmicort Turbohaler 0,1 mg - Dosier-Pulverinhalator beinhaltet 200 Inhalationen (20 mg).

Pulmicort Turbohaler 0,2 mg - Dosier-Pulverinhalator beinhaltet 100 Inhalationen (20 mg).

Pulmicort Turbohaler 0,4 mg - Dosier-Pulverinhalator beinhaltet 50 Inhalationen (20 mg).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

1. Die Schutzkappe abschrauben.
2. Inhalationsgerät aufrecht halten. Das Dosierrad zeigt dabei nach unten. Den Turbohaler durch Drehen des Dosierrades nach rechts bis zum Anschlag und wieder zurück in die Ausgangsposition laden. (Abb.1)

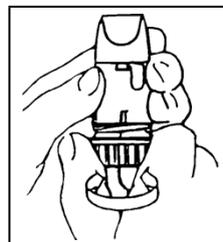


Abbildung 1

3. Ausatmen (nicht durch das Mundstück!).
4. Das Mundstück vorsichtig mit den Lippen umschließen und tief und kräftig einatmen (nicht auf das Mundstück beißen) (Abb.2). Den Turbohaler nicht mehr verwenden, wenn das Mundstück beschädigt ist oder sich vom Gerät abgelöst hat.

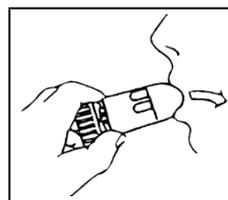


Abbildung 2

5. Den Turbohaler vor dem Ausatmen vom Mund absetzen. Falls mehr als eine Inhalation verordnet wurde, die Schritte 2. bis 5. wiederholen.

6. Die Schutzkappe wieder aufschrauben.

Wann ist der Inhalator leer?

Beim Erscheinen einer roten Markierung im "Fenster" (oberer Rand) unter dem Mundstück sind noch 20 Inhalationen möglich. (Abb.3.1)

Erreicht die rote Markierung den unteren Fensterrand, so liefert das Gerät nicht mehr die korrekte Wirkstoffmenge und sollte nicht mehr verwendet werden. (Abb.3.2)

Das Geräusch, das Sie hören, wenn Sie den Turbohaler schütteln, wird nicht durch den Wirkstoff, sondern durch ein Trockenmittel erzeugt.

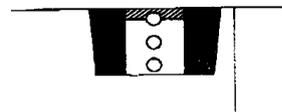
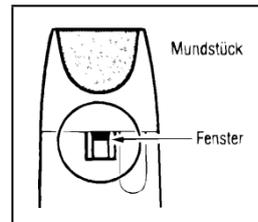


Abbildung 3.1

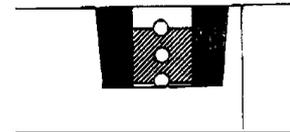


Abbildung 3.2

Wichtiger Hinweis:

Der Wirkstoff ist feuchtigkeitsempfindlich. Daher das Gerät nach Benutzung stets mit der Schutzkappe verschlossen halten und niemals durch das Mundstück ausatmen.

Reinigung des Mundstücks:

Die Außenseite des Mundstücks sollte regelmäßig (2-3-mal wöchentlich) mit einem trockenen Tuch gereinigt werden. Verwenden Sie dazu kein Wasser oder eine andere Flüssigkeit.

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 Turbohaler 0,1 mg - Dosier-Pulverinhalator: Z.Nr.: 1-21109

Pulmicort Turbohaler 0,2 mg - Dosier-Pulverinhalator: Z.Nr.: 1-19463

Pulmicort Turbohaler 0,4 mg - Dosier-Pulverinhalator: Z.Nr.: 1-19464

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Pulmicort Turbohaler 0,1 mg - Dosier-Pulverinhalator:

Datum der Erteilung der Zulassung 25. August 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 19. August 2005

Pulmicort Turbohaler 0,2 mg - Dosier-Pulverinhalator:

Datum der Erteilung der Zulassung 24. September 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 19. August 2005

Pulmicort Turbohaler 0,4 mg - Dosier-Pulverinhalator:

Datum der Erteilung der Zulassung 24. September 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 19. August 2005

10. STAND DER INFORMATION

02/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.