

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Pulmicort® 0,5 mg/2 ml Suspension, Suspension für einen Vernebler

Pulmicort® 1,0 mg/2 ml Suspension, Suspension für einen Vernebler

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Pulmicort 0,5 mg/2 ml Suspension: Ein Einzeldosisbehältnis zu 2 ml Suspension enthält 0,5 mg Budesonid.

Pulmicort 1,0 mg/2 ml Suspension: Ein Einzeldosisbehältnis zu 2 ml Suspension enthält 1,0 mg Budesonid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Suspension für einen Vernebler

Weißer bis weißliche Suspension in Einzeldosisbehältnissen aus Kunststoff

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Asthma bronchiale,
- chronisch obstruktiver Bronchitis,
- sehr schwerem Pseudokrupp (Laryngitis subglottica), während der Behandlung im Krankenhaus,

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

Hinweis:

Pulmicort Suspension ist zur Behandlung von plötzlich auftretenden Atemnotanfällen (akuter Asthmaanfall oder Status asthmaticus) nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Asthma

Die Dosierung sollte sich an den Erfordernissen des Einzelfalls und dem klinischen Ansprechen des Patienten orientieren. Dabei sollte nach Stabilisierung der Krankheitssymptome auf die niedrigste Erhaltungsdosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann, eingestellt werden. Die Tagesdosis sollte in 2 Gaben (morgens und abends) aufgeteilt werden, in besonderen Fällen (mangelnde Wirksamkeit im Dosierungsintervall) kann sie auch auf 3-4 Einzelgaben aufgeteilt werden. In der Regel sollte die Tageshöchstdosis bei Säuglingen ab dem 6. Monat, Kleinkindern sowie Kindern bis zu 12 Jahren 2 mg Budesonid (= 8 ml Pulmicort 0,5 mg/2 ml Suspension oder 4 ml Pulmicort 1,0 mg/2 ml Suspension) nicht überschreiten. Die Höchstdosis (2 mg Budesonid pro Tag) sollte nur bei Säuglingen ab dem 6. Monat, Kleinkindern sowie Kindern bis zu 12 Jahren mit schwerem Asthma und für einen begrenzten Zeitraum in Erwägung gezogen werden. Bei Jugendlichen über 12 Jahre und Erwachsenen sollte die Tageshöchstdosis in der Regel 4 mg Budesonid

(= 16 ml Pulmicort 0,5 mg/2 ml Suspension oder 8 ml Pulmicort 1,0 mg/2 ml Suspension) nicht überschreiten.

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zum Inhalieren mit einem handelsüblichen Vernebler (z. B. Pari-Inhalierboy) bestimmt. Die Suspension darf nicht zur Injektion oder Einnahme verwendet werden.

Die folgenden Dosierungsangaben können als Richtlinie gelten:

Anfangsdosis

Säuglinge ab dem 6. Monat, Kleinkinder sowie Kinder bis zu 12 Jahren:

Pulmicort 0,5 mg/2 ml Suspension: 2 bis 4 ml Suspension (= 0,5-1 mg Budesonid) 2-mal täglich.

Pulmicort 1,0 mg/2 ml Suspension: 20 Tropfen bis 2 ml Suspension (= 0,5-1 mg Budesonid) 2-mal täglich.

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:

Pulmicort 0,5 mg/2 ml Suspension: 4 bis 8 ml Suspension (= 1-2 mg Budesonid) 2-mal täglich.

Pulmicort 1,0 mg/2 ml Suspension: 2 bis 4 ml Suspension (= 1-2 mg Budesonid) 2-mal täglich.

Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis ist individuell einzustellen. Es sollte die niedrigste Dosis gewählt werden, die den Patienten noch beschwerdefrei hält.

Säuglinge ab dem 6. Monat, Kleinkinder sowie Kinder bis zu 12 Jahren:

Pulmicort 0,5 mg/2 ml Suspension: 20 Tropfen bis 2 ml Suspension (= 0,25-0,5 mg Budesonid) 2-mal täglich.

Pulmicort 1,0 mg/2 ml Suspension: 10 bis 20 Tropfen Suspension (= 0,25-0,5 mg Budesonid) 2-mal täglich.

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre:

Pulmicort 0,5 mg/2 ml Suspension: 2 bis 4 ml Suspension (= 0,5-1 mg Budesonid) 2-mal täglich.

Pulmicort 1,0 mg/2 ml Suspension: 20 Tropfen bis 2 ml Suspension (= 0,5-1 mg Budesonid) 2-mal täglich.

Hinweis:

Pulmicort 1,0 mg/2 ml Suspension sollte angewendet werden, wenn sich niedriger dosierte budesonidhaltige Arzneimittel als nicht ausreichend oder praktikabel erwiesen haben.

Pulmicort kann bei der Erhaltungstherapie von Asthma möglicherweise orale Glukokortikoide ersetzen oder deren Dosis signifikant reduzieren. Zu Beginn der Umstellung von oralen Steroiden auf Pulmicort sollte sich der Patient in einer relativ stabilen Phase befinden. Eine hohe Dosis Pulmicort sollte dann in Kombination mit dem vorher eingenommenem Steroid ungefähr 10 Tage lang gegeben werden. Danach wird die orale Steroiddosis schrittweise (z. B. um 2,5 mg Prednisolon oder dessen Äquivalent jeden Monat) bis zur niedrigsten möglichen Dosis reduziert. In vielen Fällen ist es möglich, die orale Steroidgabe komplett durch Pulmicort

zu ersetzen. Für weitere Informationen zum Absetzen von Kortikoiden siehe Abschnitt 4.4.

Pulmicort Suspension sollte regelmäßig in den empfohlenen Zeitabständen eingesetzt werden. Bei Stabilisierung der Krankheitssymptome sollte die tägliche Dosis von Pulmicort Suspension bis zur niedrigst möglichen Erhaltungsdosis reduziert werden. Grundsätzlich ist Pulmicort Suspension ein Arzneimittel zur Langzeitbehandlung des Asthma bronchiale.

Um das Risiko einer oropharyngealen Candida-Infektion zu vermindern, sollte der Patient Pulmicort Suspension vor einer Mahlzeit anwenden oder nach der Inhalation den Mund ausspülen.

Es ist wichtig, den Patienten darauf hinzuweisen, sein Gesicht nach dem Gebrauch einer Gesichtsmaske mit Wasser zu waschen. Dadurch wird einer Reizung der Gesichtshaut vorgebeugt.

Hinweis:

Um eine falsche Anwendung zu vermeiden, ist eine gründliche Einweisung des Patienten in den korrekten Gebrauch vorzunehmen. Kinder sollten dieses Arzneimittel nur unter Aufsicht Erwachsener anwenden.

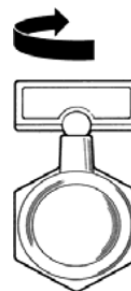
Pseudokrupp

Bei Kleinkindern und Kindern mit Pseudokrupp beträgt die übliche Dosis 2 mg Budesonid als Suspension. Diese wird als einmalige Dosis angewendet oder in zwei 1-mg-Dosen im Abstand von 30 Minuten. Die Anwendung der Dosis kann alle 12 Stunden für maximal 36 Stunden oder bis zur klinischen Besserung wiederholt werden.

Anleitung zur Benutzung von Pulmicort Suspension:

Bei jeder Inhalation ist zu beachten:

1. Einzeldosisbehältnis vor Gebrauch schütteln.
2. Das Einzeldosisbehältnis wird durch Abdrehen des Flügels geöffnet.



Die Pulmicort Suspension zur Inhalation kann unverdünnt oder nach Vermischen mit physiologischer Natriumchloridlösung (0,9%ig) oder mit anderen gängigen Inhalationslösungen wie Terbutalin, Salbutamol, Fenoterol, Acetylcystein, Natriumcromoglicat oder Ipratropium inhaliert werden. Die Mischung sollte innerhalb von 30 Minuten verwendet werden.

Pulmicort Suspension ist vorgesehen zur Inhalation mittels eines handelsüblichen Verneblers, der ein Aerosol mit einer Tröpfchengröße ≤ 6 Mikrometer erzeugt. Der Vernebler sollte mit einem Kompressor ausge-

rüstet sein, der eine Durchflussrate von 6–8 l/min erlaubt.

Ultraschallvernebler sollten nicht eingesetzt werden. Die Geräteausstattung kann die vom Vernebler abgegebene und die damit dem Patienten zur Verfügung stehende Dosis beeinflussen. In klinischen Prüfungen wurde unter anderem der Pari-Inhalierboy benutzt.

Abhängig vom Kompressorflussvolumen und abhängig von der eingefüllten Flüssigkeitsmenge werden zwischen 40 % und 60 % der Pulmicort Suspension-Dosis vernebelt und können inhaliert werden. Der Kompressor ist optimal eingestellt bei einem Flussvolumen von 6–8 l/min und einem Füllvolumen von 2–4 ml. Die tatsächlich inhalierte Dosis hängt vom Atemzyklus des Patienten ab.

Bei Erwachsenen beträgt die Einatmung $\frac{1}{3}$ und die Ausatmung $\frac{2}{3}$ des Atemzyklus. Berücksichtigt man, dass ca. 25 % der inhalierten Dosis wieder ausgeatmet werden, beträgt die tatsächlich in die Lunge gelangende Dosis ca. 10–15 %.

Kinder unter fünf Jahren haben ein geringeres Atemvolumen (3–4 l/min) als Erwachsene (6–8 l/min), so dass bei gleichem Kompressorfluss (6–8 l/min) die tatsächlich inhalierte Dosis gegenüber den Erwachsenen in etwa halbiert ist.

Für die intermittierende Überdruckbeatmung (IPPB) gilt die gleiche Dosierung. Nach anfänglich höherem Inspirationsdruck (bis zu 40 cm Wassersäule) kann der Patient den Respirator selbst steuern (10–20 cm Wassersäule).

Die Verneblungskammer, das Mundstück bzw. die Gesichtsmaske sollten nach jeder Anwendung mit warmem Wasser und mildem Spülmittel gereinigt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Budesonid oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Budesonid ist nicht zur Behandlung eines akuten Asthmaanfalls geeignet, bei dem die Anwendung eines schnell wirksamen Bronchodilatators notwendig ist.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit aktiver oder inaktiver Lungentuberkulose erforderlich. Pulmicort Suspension soll nur angewendet werden, wenn gleichzeitig eine wirksame tuberkulostatische Therapie durchgeführt wird.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Mykosen oder Virusinfektionen im Bereich der Atemwege erforderlich. Pulmicort Suspension soll nur angewendet werden, wenn diese angemessen behandelt werden.

Eine Leberfunktionsstörung beeinflusst die Elimination von Kortikosteroiden. Dadurch kommt es bei der Behandlung mit Pulmicort Suspension, ähnlich wie unter der Behandlung mit anderen Glukokortikoiden, zu einer reduzierten Eliminationsrate und zu einer Zunahme der systemischen Verfügbarkeit. Auf mögliche systemische Wirkungen ist zu achten, deshalb sollten die Plasmakortisol-

werte bei diesen Patienten regelmäßig kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit Ketoconazol, HIV-Proteasehemmern oder anderen stark wirksamen CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Zeitraum zwischen den entsprechenden Therapien so lang wie möglich sein (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, bei denen eine Notfallbehandlung mit einem hoch dosierten Kortikosteroid oder eine Langzeittherapie mit der empfohlenen Maximaldosis eines inhalativen Kortikosteroids notwendig war, besteht möglicherweise das Risiko einer Funktionsminderung der Nebennieren. Anzeichen und Symptome einer Funktionsminderung der Nebennieren können bei diesen Patienten auftreten, wenn sie starkem Stress ausgesetzt sind. In Stressphasen (z. B. bei schweren Infektionen, Verletzungen) oder vor geplanten Operationen sollte eine zusätzliche Gabe von systemischen Kortikosteroiden in Erwägung gezogen werden.

Wie bei anderen Inhalationstherapien auch kann es nach der Anwendung von Pulmicort Suspension zu einem paradoxen Bronchospasmus mit plötzlicher Verstärkung von pfeifenden Atemgeräuschen kommen. In diesem Fall sollte das inhalative Budesonid umgehend abgesetzt, der Patient ärztlich untersucht und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Vereinzelte können während der Anwendung von inhalativ anzuwendenden Kortikosteroiden systemische Nebenwirkungen auftreten, höchstwahrscheinlich in Abhängigkeit von der Dosis, Anwendungsdauer, zusätzlichen oder vorausgegangenen Kortikosteroidtherapien und individuellen Faktoren. Diese Wirkungen sind jedoch bei oralen Kortikosteroiden viel wahrscheinlicher als unter der Inhalationsbehandlung. Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, Funktionsminderung der Nebennierenrinde, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Seltener können psychologische Effekte oder Verhaltensstörungen einschließlich Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzuständen, Depressionen oder Aggressionen (besonders bei Kindern) auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit Kortikoiden zur Inhalation behandelt werden, regelmäßig zu kontrollieren. Bei einer Wachstumsverzögerung sollte die Behandlung hinsichtlich einer Reduktion der inhalativen Kortikosteroiddosis überdacht werden. Der Nutzen der Kortikoidtherapie ist gegen das mögliche Risiko einer Wachstumshemmung sorgfältig abzuwägen. Zusätzlich sollte die Überweisung des Kindes bzw. Jugendlichen an einen Spezialisten für pädiatrische Pneumologie in Betracht gezogen werden.

Bei Wachstumsverzögerung und um mögliche systemische Wirkungen zu verringern, ist es wichtig, dass die Behandlung überprüft und das inhalative Kortikosteroid auf

die niedrigste Dosis eingestellt wird, mit der eine wirksame Kontrolle gewährleistet ist.

Um das Risiko einer Candida-Infektion im Mund-Rachen-Bereich zu verringern, sollte Pulmicort Suspension vor den Mahlzeiten angewendet oder der Mund nach jeder Inhalation ausgespült werden. Gegebenenfalls kann eine antimykotische Therapie der Candidose und bei einigen Patienten eine Unterbrechung der Behandlung mit Pulmicort Suspension erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden 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 Kortikosteroide gemeldet wurden.

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.

Sonstige Hinweise

Hinweise für nicht mit Kortikoiden vorbehandelte Patienten:

Bei Patienten, die zuvor keine oder nur gelegentlich eine kurz dauernde Kortikoidbehandlung erhalten haben, sollte die vorschriftsmäßige, regelmäßige Anwendung von Pulmicort Suspension nach ca. 1 Woche zu einer Verbesserung der Atmung führen. Starke Verschleimung und entzündliche Veränderungen können allerdings die Bronchien so weit verstopfen, dass Budesonid lokal nicht voll wirksam werden kann. In diesen Fällen sollte die Einleitung der Therapie mit systemischen Kortikoiden (beginnend mit 40–60 mg Prednisonäquivalent pro Tag) ergänzt werden. Die Inhalationen werden auch nach schrittweisem Abbau der systemischen Kortikoidgabe fortgesetzt.

Hinweise für die Umstellung kortikoidabhängiger Patienten auf die Inhalationsbehandlung:

Patienten, die systemisch mit Kortikoiden behandelt werden, sollten zu einem Zeitpunkt auf Pulmicort Suspension umgestellt werden, an dem ihre Beschwerden unter Kontrolle sind. Bei diesen Patienten, deren Nebennierenrindenfunktion gewöhnlich eingeschränkt ist, muss die systemische Kortikoidgabe allmählich abgesetzt und darf nicht plötzlich unterbrochen werden. Zu Beginn der Umstellung sollte Pulmicort Suspension für etwa 1 Woche zusätzlich verabreicht werden. Dann wird die systemische Kortikoidtagesdosis entsprechend dem jeweiligen Ansprechen im Abstand von 1–2 Wochen um 2,5 mg Prednisonäquivalent herabgesetzt.

Kommt es innerhalb der ersten Monate nach Umstellung von der systemischen Kortikoidgabe auf die Inhalationsbehandlung zu besonderen Stresssituationen oder Notfällen (z. B. schwere Infektionen, Verletzungen, Operationen), kann eine erneute systemische Gabe von Kortikoiden notwendig werden. Nach Umstellung können Symptome auftreten, die durch die vorhergehende Gabe von Glukokortikoiden unterdrückt waren, wie z. B. allergische Rhinitis, allergische Ekzeme, rheumatoide Beschwerden. Diese Symptome sollten mit geeigneten Arzneimitteln zusätzlich behandelt werden.

Vorübergehend können beim Absetzen der systemischen Steroidmedikation Umstellungsbeschwerden wie Gelenk- und Muskelschmerzen, Erschöpfung oder Depression auftreten. Wenn in seltenen Fällen Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten, sollte ein unzureichender Kortikoideffekt als Ursache in Erwägung gezogen werden. In diesem Fall kann gelegentlich eine zeitweise Erhöhung der Dosis systemisch wirksamer Kortikoide erforderlich sein. Generell sollte bei Umstellungsbeschwerden der Arzt aufgesucht werden.

Exazerbation der Krankheitssymptome durch akute Atemwegsinfektionen:

Bei Verschlimmerung der Krankheitssymptome durch akute Atemwegsinfektionen ist die Gabe entsprechender Antibiotika zu erwägen. Die Dosis von Pulmicort Suspension kann gegebenenfalls angepasst werden, unter Umständen ist die systemische Gabe von Glukokortikoiden indiziert.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung:

Reizungen der Gesichtshaut sind bei Benutzung eines Verneblergeräts mit Gesichtsmaske beobachtet worden. Um diese Begleiterscheinungen zu vermeiden, empfiehlt es sich, nach Inhalation mittels Maske das Gesicht zu waschen.

Die Anwendung von Pulmicort Suspension kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pulmicort Suspension kann die Wirksamkeit von Beta-2-Sympathomimetika zur Inhalation verstärken.

Der Metabolismus von Budesonid erfolgt in erster Linie über CYP3A4, eine Untergruppe des Cytochrom-P-450-Enzyms. Inhibitoren dieses Enzyms, z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clotrimazol, Ritonavir, Ciclosporin, Ethinylestradiol und Troleandomycin, können daher die systemische Verfügbarkeit von Budesonid um ein Vielfaches erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombination sollte vermieden werden, da keine Daten vorliegen, auf die sich eine Dosierungsempfehlung stützen könnte. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Zeitraum zwischen den entsprechenden Therapien so lang wie möglich sein. Eine Reduzierung der Budesonid-Dosis kann ebenfalls in Erwägung gezogen werden.

Begrenzte Daten bezüglich dieser Art von Wechselwirkung für hoch dosiertes Budesonid zur Inhalation weisen darauf hin, dass ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel (im Durchschnitt um das 4-fache) auftreten kann, wenn Itraconazol, 200 mg einmal täglich, gleichzeitig mit Budesonid zur Inhalation (Einzeldosis von 1000 Mikrogramm) angewendet wird. In-vivo-Studien haben gezeigt, dass die orale Gabe von Ketoconazol und Itraconazol einen Anstieg der systemischen Budesonid-Konzentration bewirken kann. Dies hat eine geringe klinische Bedeutung bei einer Kurzzeitbehandlung (1–2 Wochen), sollte aber bei Langzeitbehandlungen beachtet werden. Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin und Budesonid kann zu einer leichten Anhebung des Budesonid-Plasmaspiegels führen, die klinisch jedoch keine Bedeutung hat.

Bei Frauen, die auch Östrogene oder orale Kontrazeptiva erhielten, sind erhöhte Kortikoid-Plasmaspiegel und verstärkte Kortikoidwirkungen beobachtet worden. Allerdings wurden keine signifikanten Veränderungen bei gleichzeitiger Einnahme von Budesonid und einem niedrig dosierten oralen Kombinationskontrazeptivum festgestellt.

Aufgrund einer möglichen Funktionsminderung der Nebennieren kann ein ACTH-Stimulationstest zur Diagnose von Hypophyseninsuffizienz falsche Ergebnisse zeigen (niedrige Werte).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ergebnisse aus prospektiven, epidemiologischen Studien sowie weltweite Erfahrungen nach der Markteinführung konnten größtenteils kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen durch inhalativ angewendetes Budesonid während der Schwangerschaft feststellen. Sowohl für Fetus als auch Mutter ist es wichtig, eine adäquate Asthmatherapie während der Schwangerschaft beizubehalten. Wie bei anderen Arzneimitteln erfordert die Anwendung von Budesonid während der Schwangerschaft jedoch eine Abwägung des Nutzens für die Mutter gegen das Risiko für den Fetus. Eine Anwendung sollte so kurz wie möglich erfolgen. Es ist die zur Aufrechterhaltung einer Asthmakontrolle erforderliche geringste wirksame Dosis an Budesonid einzusetzen.

Stillzeit

Budesonid geht in die Muttermilch über. Bei Anwendung therapeutischer Dosen von Pulmicort Suspension sind jedoch keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Pulmicort Suspension kann daher während der Stillzeit angewendet werden.

Die systemische Exposition von gestillten Säuglingen asthmatischer Mütter, die eine Erhaltungstherapie mit inhalativem Budesonid (200 oder 400 Mikrogramm zweimal täglich) erhalten, ist vernachlässigbar. In einer Studie zur Pharmakokinetik betrug bei beiden Dosierungsstufen die bestimmte tägliche Dosis des Säuglings 0,3% der täglichen Dosis der Mutter. Die durchschnittliche Plasmakonzentration beim Säugling wurde auf $\frac{1}{600}$ der mütterlichen Plasmakonzentration geschätzt, wobei eine vollständige orale Bioverfügbarkeit beim Säugling angenommen wurde. Die Budesonid-Konzentrationen in Plasmaproben des Säuglings lagen alle unterhalb der quantitativen Nachweisgrenze.

Aufgrund von Daten zu inhalativem Budesonid und wegen der linearen pharmakokinetischen Eigenschaften von Budesonid innerhalb des therapeutischen Dosisintervall nach nasaler, inhalativer, oraler und rektaler Anwendung werden gestillte Kinder vermutlich nur geringen Dosen ausgesetzt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Pneumonie (bei COPD-Patienten), oropharyngeale Candida-Infektion, Risikominimierung durch Anwendung vor einer Mahlzeit oder alternativ Ausspülen des Mundes nach Inhalation

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Sofortige oder verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Hautausschlag, Juckreiz, Kontaktdermatitis, Angioöedeme und anaphylaktische Reaktionen)

Endokrine Erkrankungen

Selten: Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrindennachse, weitere glukokortikoidübliche Wirkungen, wie z. B. eine erhöhte Infektanfälligkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Verhaltensstörungen, Nervosität, Ruhelosigkeit, Hyperaktivität und Aggressivität (hauptsächlich bei Kindern)
Gelegentlich: Angstzustände*, Depressionen*
Häufigkeit nicht bekannt: Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Tremor

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Katarakt*, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Häufigkeit nicht bekannt: Glaukom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Reizwirkungen im Rachenraum, Husten, Heiserkeit

Selten: paradoxe Bronchospasmen, Dysphonie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Blutergüsse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Osteoporose (bei lang andauernder Anwendung), Muskelkrämpfe

Hinweise

Bei der Umstellung von oraler bzw. parenteraler Kortikoidtherapie auf inhalative Kortikoide können Begleiterkrankungen, wie Allergien (allergische Hauterscheinungen und allergischer Schnupfen), wieder auftreten, die vorher durch die systemische Wirkung der oralen bzw. parenteralen Steroidmedikation unterdrückt wurden.

Vereinzelt können während der Anwendung von inhalativ anzuwendenden Kortikosteroiden systemische Nebenwirkungen auftreten, höchstwahrscheinlich in Abhängigkeit von der Dosis, Anwendungsdauer, zusätzlichen oder vorausgegangenen Kortikosteroidtherapien und individuellen Faktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Reizungen der Gesichtshaut traten in einigen Fällen nach Benutzung eines Verneblergeräts auf. Um eine Reizung zu vermeiden, sollte das Gesicht nach Benutzung des Verneblergeräts mit Wasser gewaschen werden.

Die Stressanpassung kann behindert sein. In Dosen bis zu 0,8 mg Budesonid pro Tag konnte in der Langzeitanwendung bei der Mehrzahl der Patienten keine Suppression der Nebennierenrinde gefunden werden. Bei Dosen bis zu 1,6 mg Budesonid pro Tag ist ein relevanter Effekt nicht auszuschließen. Anzeichen und Symptome, die auf systemische Glukokortikoideffekte hinweisen, einschließlich Funktionsminderung der Nebennieren und Wachstumsverzögerung bei Kindern, sind selten. Aufgrund des Risikos der Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen sollte das Wachstum wie in Abschnitt 4.4 dargelegt überwacht werden.

* Bei der Zusammenfassung von klinischen Prüfungen mit 13.119 Patienten unter der Behandlung mit inhaliertem Budesonid und 7.278 Patienten unter Placebo, ergab sich eine Häufigkeit für das Auftreten von Angstzuständen von 0,52 % (inhalatives Budesonid) und 0,63 % (Placebo); die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Depressionen war 0,67 % (inhalatives Budesonid) und 1,15 % (Placebo). In placebokontrollierten Studien wurde eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von einer Katarakt unter Placebo von „gelegentlich“ festgestellt.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Es ist nicht zu erwarten, dass akute Überdosierungen mit Budesonid, selbst nach sehr hohen Dosen, klinisch relevant sind. Akute Intoxikationen mit Pulmicort Suspension sind nicht bekannt.

Bei kurzfristiger Überdosierung kann eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Funktion eintreten. Bei längerfristiger Überdosierung kann es zusätzlich zur Nebennierenrindenatrophie kommen. Es können glukokortikoidübliche Wirkungen auftreten. Die Stressanpassung kann behindert sein.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei kurzfristiger Überdosierung ist grundsätzlich keine spezielle Notfallbehandlung erforderlich. Bei fortgesetzter Inhalationsbehandlung in vorgeschriebener Dosierung sollte sich die Funktion der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse nach ca. 1–2 Tagen normalisieren.

In Stresssituationen kann eine „Kortikoidschutzbehandlung“ (z. B. hoch dosierte Gabe von Hydrocortison) erforderlich sein.

Bei Nebennierenrindenatrophie gilt der Patient als steroidabhängig und ist auf die entsprechende Erhaltungsdosis eines systemischen Steroids einzustellen, bis sich der Zustand stabilisiert hat.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glukokortikoide zur Inhalation, Antiasthmikum

ATC-Code: R03B A02

Budesonid ist ein Glukokortikoid mit hoher lokaler Kortikoidwirkung und besitzt eine antientzündliche, antiallergische, antiexsudative und antiödematöse Aktivität. Durch diese Eigenschaften werden folgende Wirkungen im Bronchialbereich erreicht:

1. Hemmung der Bildung, Speicherung und Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen, Basophilen und Makrophagen.
2. Dämpfung der Hyperreagibilität des Bronchialsystems auf exogene Reize.
3. Verminderung der cholinergen Reize und dadurch Abnahme der Sekretproduktion.
4. Abdichtung der epithelialen und endothelialen Membranen.
5. Abnahme der entzündlichen Erscheinungen (Ödem, zelluläre Infiltration).
6. Steigerung des Effektes der Beta-2-Sympathomimetika (permissiver Effekt).

Als spezifischer Wirkmechanismus von Budesonid wird die Induktion spezifischer Proteine, wie z. B. Makrocortin, diskutiert. Die Synthese dieser für die spezifische Wirkung der Steroide wichtigen Proteine benötigt eine gewisse Zeit und erklärt, dass der volle therapeutische Effekt von Budesonid nicht sofort eintritt.

Makrocortin greift durch Hemmung der Phospholipase A₂ in den Arachidonsäurestoffwechsel ein und verhindert so die Bildung entzündungsauslösender Mediatoren wie z. B. Leukotriene.

Aufgrund der raschen Metabolisierung von verschluckten oder in die Blutbahn gelangten Budesonid-Anteilen in der Leber sind auch bei Langzeitanwendungen in therapeutischen Dosen klinisch relevante unerwünschte systemische Steroideffekte im Allgemeinen nicht zu erwarten.

Eine Atrophie der Bronchialschleimhaut wurde auch bei einer Langzeitanwendung nicht beobachtet.

Studien, in denen gesunde Probanden mit Pulmicort Turbohaler behandelt wurden, haben einen dosisabhängigen Einfluss auf die Plasma- und Urinkortisolwerte gezeigt. Anhand von ACTH-Tests wurde gezeigt, dass Pulmicort Turbohaler in den empfohlenen Dosierungen einen signifikant geringeren Einfluss auf die Nebennierenfunktion hat als Prednison 10 mg.

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit – Asthma

Die Wirksamkeit von Pulmicort Suspension wurde im Rahmen einer Vielzahl von Studien bewertet, und es wurde gezeigt, dass Pulmicort Suspension sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bei ein- oder zweimal täglicher Anwendung zur prophylaktischen Behandlung von persistierendem Asthma wirksam ist. Einige Beispiele von repräsentativen Studien sind unten aufgeführt.

Klinische Wirksamkeit – Krupp

Eine Reihe von Studien bei Kindern mit Krupp haben Pulmicort Suspension mit Placebo verglichen. Beispiele von repräsentativen Studien, die die Anwendung von Pulmicort Suspension für die Behandlung von Kindern mit Krupp bewertet haben, sind unten aufgeführt.

Wirksamkeit bei Kindern mit leichtem bis mittelschwerem Krupp

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 87 Kindern (im Alter von 7 Monaten bis 9 Jahren), die mit der Diagnose Krupp ins Krankenhaus eingeliefert wurden, wurde durchgeführt, um zu bestimmen, ob Pulmicort Suspension den Krupp-Symptomscore verbessert oder die Zeit des Krankenhausaufenthalts verkürzt. Es wurde eine initiale Dosis von Pulmicort Suspension (2 mg) oder Placebo angewendet, gefolgt von entweder 1 mg Pulmicort Suspension oder Placebo alle 12 Stunden. Pulmicort Suspension verbesserte statistisch signifikant den Krupp-Score nach 12 und 24 Stunden und nach 2 Stunden bei Patienten mit einem initialen Krupp-Symptomscore über 3. Zudem wurde der Aufenthalt um 33 % verkürzt.

Wirksamkeit bei Kindern mit mittelschwerem bis schwerem Krupp

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie verglich die Wirksamkeit von Pulmicort Suspension mit Placebo bei der Behandlung von Krupp bei 83 Kleinkindern und Kindern (im Alter von 6 Monaten bis zu 8 Jahren), die aufgrund von Krupp ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Die Patienten erhielten entweder 2 mg Pulmicort Suspension oder Placebo alle 12 Stunden für maximal 36 Stunden oder bis sie aus dem Krankenhaus entlassen wurden. Der Gesamt-Krupp-Symptomscore wurde nach 0, 2, 6, 12, 24, 36 und 48 Stunden nach der initialen Gabe bewertet. Nach 2 Stunden zeigten Pulmicort Suspension und Placebo eine vergleichbare Verbesserung des Krupp-Symptomscores ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nach 6 Stunden war der Krupp-Symptomscore in der Gruppe, die Pulmicort Suspension erhielt, im Vergleich zu der Placebo-Gruppe statistisch signifikant verbessert. Diese Verbesserung war gegenüber der Placebo-Gruppe nach 12 und 24 Stunden ähnlich deutlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei der Inhalation von Pulmicort Suspension erreichen ca. 10–15 % der eingesetzten Dosis die Bronchien. Der Rest setzt sich im Mund-Nasen-Rachenraum ab und wird zum großen Teil verschluckt.

Resorption

Bei Erwachsenen beträgt die systemische Verfügbarkeit nach Anwendung von Pulmicort Suspension über einen Düsenvernebler ungefähr 15 % der abgemessenen Dosis und 40–70 % der über das Mundstück abgegebenen Dosis an den Patienten. Ein Bruchteil des systemisch verfügbaren Wirkstoffs ist auf das verschluckte Arzneimittel zurückzuführen. Die Bioverfügbarkeit beträgt für den verschluckten Teil ca. 10 %. Die maximale Plasmakonzentration beträgt ungefähr 4 nmol/l nach Verneblung einer Einzeldosis von 2 mg und wird etwa 10 bis 30 Minuten nach Beginn der Verneblung erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Budesonid beträgt ungefähr 3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt im Mittel 80–90 %.

Biotransformation

Budesonid wird in sehr hohem Maße (ca. 90 %) bei der ersten Leberpassage zu Metaboliten mit niedrigerer Glukokortikosteroidaktivität metabolisiert. Die Glukokortikosteroidaktivität der Hauptmetaboliten 6-beta-Hydroxybudesonid und 16-alpha-Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1 % der Budesonid-Aktivität. Damit sind systemische Bioverfügbarkeit und Toxizität begrenzt. Budesonid wird hauptsächlich über CYP3A4, eine Untergruppe des Cytochrom-P-450-Systems, metabolisiert.

Elimination

Die Metaboliten werden unverändert oder in konjugierter Form hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Unverändertes Budesonid ist im Urin nicht nachgewiesen worden. Die systemische Clearance von Budesonid ist bei Erwachsenen hoch (un-

gefähr 1,2 l/min) und die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt nach i. v.-Dosierung bei Erwachsenen durchschnittlich 2–3 Stunden.

Linearität

Bei klinisch relevanten Dosen ist die Pharmakokinetik von Budesonid dosisproportional.

Kinder und Jugendliche

Budesonid hat eine systemische Clearance von ungefähr 0,5 l/min bei asthmatischen Kindern im Alter von 4 bis 6 Jahren. Pro kg Körpergewicht haben Kinder eine Clearance, die ungefähr 50 % größer ist als bei Erwachsenen. Die terminale Halbwertszeit von Budesonid nach Inhalation beträgt bei asthmatischen Kindern ungefähr 2,3 Stunden. Diese entspricht ungefähr der von gesunden Erwachsenen. Bei asthmatischen Kindern von 4 bis 6 Jahren beträgt die systemische Verfügbarkeit von Budesonid nach einer Anwendung von Pulmicort Suspension über einen Düsenvernebler ungefähr 6 % von der abgemessenen Dosis und 26 % der über das Mundstück abgegebenen Dosis an den Patienten. Die systemische Verfügbarkeit bei Kindern beträgt ungefähr die Hälfte der von gesunden Erwachsenen. Die maximale Plasmakonzentration, die nach etwa 20 Minuten nach Beginn der Verneblung eintritt, beträgt ungefähr 2,4 nmol/l bei asthmatischen Kindern von 4 bis 6 Jahren nach einer 1-mg-Dosis. Die Exposition (C_{max} und AUC) von Budesonid nach der Anwendung von einer Einzeldosis von 1 mg mittels Vernebler ist bei Kindern im Alter von 4 bis 6 Jahren vergleichbar mit der von gesunden Erwachsenen, die die gleiche Dosis mit dem gleichen Verneblersystem erhielten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität:

Die akute Toxizität von Budesonid wurde bei verschiedener Applikationsart bei Ratten und Mäusen untersucht.

Die nachfolgende Tabelle gibt die Ergebnisse wieder.

Spezies	Applikationsart	LD ₅₀ (mg/kg)
Maus	oral	> 800
Ratte	subkutan	20
Ratte	oral	400

Subakute und chronische Toxizität:

Budesonid wurde inhalativ über 12 Monate bei Hunden und Ratten verabreicht. Selbst bei 10–40fach höheren Dosen als im klinischen Gebrauch wurden keine Zeichen lokaler toxischer Effekte in den Atemwegen beobachtet.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial:

Die mutagenen Eigenschaften von Budesonid wurden in sechs unterschiedlichen Testmodellen überprüft. Budesonid zeigte in keinem dieser Tests mutagene oder klastogene Eigenschaften.

In einer Kanzerogenitätsstudie wurde eine erhöhte Inzidenz von Gliomen im Gehirn männlicher Ratten gefunden, die in einer Wiederholungsstudie nicht verifiziert werden konnte. In dieser Studie unterschied sich die

Inzidenz in den mit Verum behandelten Gruppen (Budesonid, Prednisolon, Triamcinolonacetamid) und in der Kontrollgruppe nicht.

Leberveränderungen (vornehmlich hepatozelluläre Neoplasmen), die sowohl in der ersten Kanzerogenitätsstudie als auch in der Wiederholungsstudie für Budesonid gefunden wurden, traten in gleichem Maße auch bei den Referenzglukokortikoiden auf. Diese Effekte sind höchstwahrscheinlich als Rezeptoreffekt zu interpretieren und stellen somit einen Klasseneffekt dar.

Entsprechende Veränderungen wurden beim Menschen bisher nicht beobachtet.

Reproduktions-toxizität:

Glukokortikoide zeigen bei Reproduktionsstudien in Tierversuchen teratogene Aktivitäten (z. B. Gaumenspalte, skeletale Anomalien). Die klinische Relevanz dieser Eigenschaften ist bisher nicht geklärt. Budesonid zeigte bei Nagern die schon von anderen Glukokortikoiden bekannten Veränderungen; diese waren bei Budesonid im Vergleich zu anderen topischen Kortikoiden jedoch oft weniger ausgeprägt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumedetat (Ph. Eur.)
- Citronensäure
- Natriumchlorid
- Natriumcitrat
- Polysorbat 80
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Pulmicort 0,5 mg/2 ml Suspension und von Pulmicort 1,0 mg/2 ml Suspension beträgt 3 Jahre.

Nach Öffnen des Beutels sind Pulmicort 0,5 mg/2 ml Suspension und Pulmicort 1,0 mg/2 ml Suspension noch 3 Monate haltbar.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwendet werden.

Der Inhalt geöffneter Einzeldosisbehältnisse ist vor Licht geschützt aufzubewahren und innerhalb von 12 Stunden aufzubrauchen. Nach Öffnung ist die Suspension nicht mehr steril.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- Aufrecht lagern.
- Nicht einfrieren.
- Nicht über 30 °C und in der Originalverpackung lagern.
- Noch nicht verwendete Einzeldosisbehältnisse sind vor Licht geschützt im Aluminiumbeutel aufzubewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Einzeldosisbehältnisse bestehen aus LD-Polyethylen. Je 5 Einzeldosisbehältnisse sind in einem Aluminiumbeutel eingeschweißt.

Packungsgrößen:

20 Einzeldosisbehältnisse zu je 2 ml steriler
Suspension

40 Einzeldosisbehältnisse zu je 2 ml steriler
Suspension

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassungen

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

8. Zulassungsnummern

Pulmicort 0,5 mg/2 ml Suspension:
24715.00.00

Pulmicort 1,0 mg/2 ml Suspension:
24715.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassung:
21.02.1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24.02.2005

10. Stand der Information

Januar 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt