

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pulmelia 194 Mikrogramm/5,5 Mikrogramm
einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Blisterpackung enthält als abgemessene Menge 200 Mikrogramm Budesonid und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.), entsprechend einer abgemessenen (inhalierten) Menge von 194 Mikrogramm Budesonid und 5,5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 12,294 mg Lactose-Monohydrat pro Blisterpackung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.
Weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

Pulmelia ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen, bei denen die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines lang wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten in einer Kombination angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurz wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind
- oder
- Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Pulmelia ist bei Erwachsenen im Alter ab 18 Jahren angezeigt für die symptomatische Behandlung von schwerer COPD mit einem forcierten Expirationsvolumen in 1 Sekunde (FEV₁) < 70 % des vorhergesagten Normwertes (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgeschichte trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatoren (siehe auch Abschnitt 4.4).

Hinweis: Pulmelia 194 Mikrogramm/5,5 Mikrogramm ist nur bei Erwachsenen anzuwenden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: Zur Inhalation.

Dosierung

Asthma

Pulmelia ist nicht für die einleitende Behandlung von Asthma bestimmt. Die Dosierung der einzelnen Komponenten von Pulmelia erfolgt individuell und sollte dem Schweregrad der Erkrankung angepasst werden. Dies sollte nicht nur zu Beginn der Behandlung mit Kombinationsarzneimitteln beachtet werden, sondern auch bei der Anpassung der Erhaltungsdosis. Wenn ein Patient Dosiskombinationen benötigt, die

nicht mit diesem Kombinationsarzneimittel zur Verfügung stehen, sollten geeignete Dosierungen eines Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten und/oder eines Kortikosteroids unter Verwendung separater Inhalatoren verordnet werden.

Die Dosierung sollte so eingestellt werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. Die Patienten sollten regelmäßig ärztlich untersucht werden, so dass eine optimale Dosierung von Pulmelia gewährleistet bleibt. In Fällen, in denen eine langfristige Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten empfohlenen Dosierung erreicht wird, könnte der nächste Schritt darin bestehen, es mit der alleinigen Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids zu versuchen.

Für eine Behandlung mit Pulmelia gibt es zwei Therapie-Regime:

A. Pulmelia für die Erhaltungstherapie:

Pulmelia wird zur regelmäßigen Erhaltungstherapie zusammen mit einem zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatator für die Notfallmedikation angewendet.

B. Pulmelia für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie

Pulmelia wird zur regelmäßigen Erhaltungstherapie und zur Bedarfstherapie bei Auftreten von Symptomen angewendet.

A. Pulmelia für die Erhaltungstherapie:

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatator für die Notfallmedikation jederzeit griffbereit zu haben.

Empfohlene Dosierung:

Erwachsene (18 Jahre und älter):

zweimal täglich 1–2 Inhalationen.
Einige Patienten können bis zu maximal 4 Inhalationen zweimal täglich benötigen.

Wenn durch die übliche zweimal tägliche Dosierung eine Kontrolle der Symptome erreicht wird, könnte eine Dosisreduktion auf die niedrigste wirksame Dosis auch eine einmal tägliche Anwendung von Pulmelia einschließen, sofern nach ärztlichem Ermessen ein lang wirksamer Bronchodilatator in Kombination mit einem inhalativen Kortikosteroid zur Symptomkontrolle weiterhin benötigt wird.

Die zunehmende Anwendung eines zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatators lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen, was eine erneute Beurteilung der Asthmatherapie erforderlich macht.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pulmelia bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Es stehen keine Daten zur Verfügung.

B. Pulmelia für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie

Patienten wenden Pulmelia zur täglichen Erhaltungstherapie und zusätzlich zur Bedarfstherapie bei Auftreten von Symptomen an. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Pulmelia für den Bedarfsfall jederzeit griffbereit zu haben.

Pulmelia für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie sollte besonders für Patienten in Betracht gezogen werden mit:

- unzureichender Asthmakontrolle und einem häufigen Bedarf an Bronchodilatoren.
- Asthma-Exazerbationen in der Vergangenheit, die einer medizinischen Intervention bedurften.

Eine engmaschige Überwachung in Hinblick auf dosisabhängige Nebenwirkungen ist bei Patienten erforderlich, die häufig eine hohe Anzahl an Inhalationen von Pulmelia im Bedarfsfall anwenden.

Empfohlene Dosierung:

Erwachsene (18 Jahre und älter):

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 2 Inhalationen pro Tag. Die Anwendung kann entweder als je 1 Inhalation morgens und abends oder als 2 Inhalationen morgens bzw. abends erfolgen. Für einige Patienten kann eine Erhaltungsdosis von 2 Inhalationen zweimal täglich geeignet sein. Die Patienten sollten bei Symptomen einmal zusätzlich inhalieren. Wenn die Symptome nach einigen Minuten weiterhin bestehen, sollte 1 weitere Inhalation erfolgen. Es sollten nicht mehr als 6 Inhalationen pro Anlass angewendet werden.

Eine Tagesgesamtdosis von mehr als 8 Inhalationen wird normalerweise nicht benötigt; jedoch kann eine Tagesgesamtdosis von bis zu 12 Inhalationen für einen begrenzten Zeitraum angewendet werden. Patienten, die mehr als 8 Inhalationen täglich anwenden, sollte dringend empfohlen werden, ärztlichen Rat einzuholen. Diese Patienten sollten neu beurteilt, und ihre Erhaltungstherapie sollte überdacht werden.

Kinder und Jugendliche unter

18 Jahren:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pulmelia bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Es stehen keine Daten zur Verfügung.

COPD

Empfohlene Dosierung:

Erwachsene: zweimal täglich 2 Inhalationen.

Allgemeine Informationen

Spezielle Patientengruppen:

Für ältere Patienten gibt es keine speziellen Dosierungsanforderungen.

Für die Anwendung von Budesonid und Formoterol bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor. Da Budesonid und Formoterol vorwiegend über den Leberstoffwechsel eliminiert werden, sind bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose erhöhte Serumspiegel zu erwarten.

Art der Anwendung

Hinweise zum richtigen Gebrauch des Elpenhalers®:

Elpenhaler® bezieht sich auf einen Inhalator zur Anwendung von Arzneimitteln in Form trockenen Pulvers sowie speziell entwickelten Blisterpackungen, die mit diesem Inhalator angewendet werden. Eine Inhalation wird in einer speziell entwickelten Blisterpackung als Einzelmengung aufbewahrt. Die beiden Arzneimittel bilden eine medizinische Kombination. Jede Blisterpackung enthält eine (1) Inhalation der Arzneimittelkombination (Einzeldosis).

Pulmelia® 194 Mikrogramm/5,5 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation



Hinweis: Es ist wichtig, den Patienten darauf hinzuweisen,

- dass er die Anwendungshinweise in der Gebrauchsinformation, die jedem Pulmelia Elpenhaler® beigelegt ist, sorgfältig lesen sollte.
- dass er langsam und tief durch das Mundstück einatmen sollte, damit eine optimale Menge in die Lunge gelangt.
- dass er niemals durch das Mundstück ausatmen darf.
- dass er die Schutzkappe des Pulmelia Elpenhalers® nach der Anwendung wieder fest aufschrauben sollte.
- dass er den Mund nach der Inhalation der Erhaltungsdosis mit Wasser ausspülen sollte, um das Risiko für eine Candidose im Mund-Rachen-Raum zu vermindern. Wenn eine Candidose im Mund-Rachen-Raum auftritt, sollten die Patienten ihren Mund nach jeder Inhalation mit Wasser ausspülen.

Aufgrund der geringen abgegebenen Menge kann es sein, dass der Patient bei der Anwendung des Pulmelia Elpenhalers® das Arzneimittel weder schmeckt noch fühlt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil (Lactose, enthält geringe Mengen Milchprotein).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu verringern, wenn die Behandlung beendet werden soll. Die Anwendung von Pulmelia darf nicht abrupt beendet werden.

Wenn Patienten die Behandlung als wirkungslos empfinden oder die empfohlene Höchstdosis von Pulmelia überschreiten, ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung des Asthmas oder der COPD ist potenziell lebensbedrohlich, und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. In dieser Situation sollte überlegt werden, ob eine intensivierte Therapie mit Kortikosteroiden notwendig ist, wie z.B. eine Behandlungsphase mit oralen Kortikosteroiden, oder, im Falle einer Infektion, eine Behandlung mit Antibiotika.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren Inhalator für den Notfall jederzeit griffbereit zu haben: Entweder Pulmelia (bei Asthma-Patienten, die Pulmelia für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie anwenden) oder einen zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatator (bei allen Patienten, die Pulmelia nur für die Erhaltungstherapie anwenden).

Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, ihre Pulmelia-Erhaltungsdosis wie verordnet anzuwenden, auch wenn keine Symptome auftreten. Es liegen keine Studien zur prophylaktischen Anwendung von Pulmelia, z.B. vor einer körperlichen Anstrengung, vor. Die Bedarfstherapie mit Pulmelia sollte beim Auftreten von Symptomen erfolgen. Eine regelmäßige vorbeugende Anwendung, z.B. vor körperlichen

Anstrengungen, ist jedoch nicht vorgesehen. Für diesen Zweck sollte die Anwendung eines zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatators in Betracht gezogen werden.

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann eine schrittweise Reduzierung der Dosis von Pulmelia in Betracht gezogen werden. In diesem Fall ist eine regelmäßige Kontrolle der Patienten wichtig. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Der Therapiebeginn mit Pulmelia sollte nicht während einer Exazerbation erfolgen oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert.

Während der Behandlung mit Pulmelia können schwere Asthma-assoziierte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Die Patienten sollten aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, wenn keine Kontrolle der Asthmasymptome zu erreichen ist oder sich die Symptome nach Therapiebeginn mit Pulmelia verschlimmern.

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu Budesonid/Formoterol zu Patienten mit COPD mit einem FEV₁ > 50 % des vorhergesagten Normwertes vor Bronchodilatation und einem FEV₁ < 70 % des vorhergesagten Normwertes nach Bronchodilatation vor (siehe Abschnitt 5.1).

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann nach der Dosierung ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Zunahme von pfeifenden Atemgeräuschen und Kurzatmigkeit auftreten. Wenn bei einem Patienten ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, sollte Pulmelia umgehend abgesetzt werden. Der Patient sollte ärztlich untersucht werden und gegebenenfalls sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnell wirksamen Bronchodilatators an und sollte sofort behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verordnet wird. Das Auftreten dieser Wirkungen ist jedoch unter der Inhalationsbehandlung viel unwahrscheinlicher als unter der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoid Symptome, Funktionsminderung der Nebennieren, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Seltener können psychologische Effekte oder Verhaltensstörungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzuständen, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Mögliche Wirkungen auf die Knochendichte sollten vor allem bei Patienten mit hohen Dosierungen über einen längeren Zeitraum bedacht werden, die koexistierende Risikofaktoren für Osteoporose aufweisen. Langzeitstudien mit Kindern, die eine mittlere Tagesdosis von 400 Mikrogramm Budesonid (abgemessene Menge) inhalierten, oder

Erwachsenen, die eine mittlere Tagesdosis von 800 Mikrogramm Budesonid (abgemessene Menge) inhalierten, haben keine signifikanten Wirkungen auf die Knochendichte gezeigt. Es liegen keine Informationen bezüglich der Effekte von Budesonid und Formoterol bei höheren Dosen vor.

Wenn es einen Anhaltspunkt dafür gibt, dass die Nebennierenfunktion durch eine vorhergehende systemische Steroidtherapie eingeschränkt ist, sollten Patienten nur mit Vorsicht auf Pulmelia umgestellt werden.

Eine Inhalationstherapie mit Budesonid hat den Vorteil, dass normalerweise der Bedarf an oralen Steroiden minimiert wird. Bei Patienten, die von oralen Steroiden auf eine Inhalationstherapie umgestellt werden, kann jedoch über einen längeren Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten Funktion der Nebennieren bestehen bleiben. Eine Erholung nach Beendigung der oralen Steroidtherapie kann erhebliche Zeit in Anspruch nehmen. Deshalb besteht bei Patienten, die einer Behandlung mit oralen Steroiden bedürfen und auf eine Behandlung mit inhalativem Budesonid umgestellt werden, möglicherweise weiterhin über einen beträchtlichen Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenfunktion. Unter diesen Umständen sollte die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HHN)-Achse regelmäßig überwacht werden.

Eine länger andauernde Behandlung mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide, insbesondere mit Dosen, die über die empfohlene Dosierung hinausgehen, führt möglicherweise auch zu einer klinisch relevanten Funktionsminderung der Nebennieren. Deshalb sollte die zusätzliche Anwendung von systemischen Kortikoiden während Stresssituationen, wie bei schwerwiegenden Infektionen oder vor einer anstehenden Operation, in Erwägung gezogen werden. Eine rasche Reduktion der Steroiddosis kann eine akute Nebenniereninsuffizienz verursachen. Die Symptome und Anzeichen, die bei einer akuten Nebenniereninsuffizienz auftreten können, sind etwas unspezifisch, können aber Anorexie, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinsstrübung, Krämpfe, Hypotonie und Hypoglykämie umfassen.

Eine Behandlung mit zusätzlichen systemischen Steroiden oder Budesonid zur Inhalation sollte nicht abrupt abgebrochen werden.

Während der Umstellung von der oralen Therapie auf Pulmelia ist generell eine geringere systemische Steroidwirkung zu erwarten; dies führt möglicherweise zum Auftreten von allergischen oder arthritischen Symptomen wie Rhinitis, Ekzemen sowie Muskel- und Gelenkschmerzen. Gegen diese Beschwerden sollte eine spezielle Therapie eingeleitet werden. Sollten in seltenen Fällen Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten, sollte eine allgemein unzureichende Glukokortikosteroidwirkung in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist mitunter eine zeitweilige Erhöhung der Dosis von oral verabreichten Glukokortikosteroiden erforderlich.

Um das Risiko einer Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut (siehe Abschnitt 4.8) zu vermindern, sollte der Patient darauf hingewiesen werden, nach der Inhalation der Erhaltungsdosis den Mund mit Wasser auszuspülen. Wenn eine Candida-Infektion im Mund-Rachen-Raum auftritt, sollte der Patient den Mund auch nach den Inhalationen zur Bedarfstherapie mit Wasser ausspülen.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol, Ritonavir oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, sollte der zeitliche Abstand zwischen der Anwendung der in Wechselwirkung stehenden Arzneimittel möglichst groß sein. Bei Patienten, die potente CYP3A4-Inhibitoren anwenden, wird Pulmelia für die Erhaltung- und Bedarfstherapie nicht empfohlen. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte 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 Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Pulmelia ist bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, unbehandelter Hypokaliämie, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Störungen wie ischämischer Herzerkrankung, Tachyarrhythmie oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden.

Es ist Vorsicht geboten bei Patienten mit verlängertem QTc-Intervall. Formoterol kann selbst eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen.

Bei Patienten mit offener oder geschlossener Lungentuberkulose, Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege sollten sowohl die Notwendigkeit einer Anwendung als auch die Dosierung der inhalativen Kortikosteroide sehr sorgfältig überprüft werden.

Hohe Dosierungen eines Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten können zu einer möglicherweise schweren Hypokaliämie führen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten und Arzneimitteln, die zu einer Hypokaliämie führen oder eine hypokaliämische Wirkung erhöhen können, wie z. B. Xanthinderivate, Steroide und Diuretika, kann die mögliche hypokaliämische Wirkung der Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten noch verstärken. Besondere Vorsicht ist daher bei instabilem Asthma mit variabler Anwendung von Bronchodilatoren für die Notfallmedikation geboten. Außerdem gilt besondere Vorsicht bei Patienten mit akutem schwerem Asthma, da das damit verbundene Risiko durch eine Hypoxie erhöht werden kann, und unter anderen Bedingungen, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Hypokaliämie zunimmt. Unter diesen Umständen wird die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels empfohlen.

Wie bei allen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten sollten bei Diabetikern zusätzliche Kontrollen des Blutzuckerspiegels erwogen werden.

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.

Pulmelia enthält Lactose-Monohydrat (< 1 mg/Inhalation). Diese Menge verursacht gewöhnlich bei Patienten mit Lactoseüberempfindlichkeit keine Probleme. Der sonstige Bestandteil Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Pulmelia kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Durch eine Anwendung von Pulmelia als Dopingmittel können schwerwiegende Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden.

Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikoiden behandelt werden, regelmäßig zu kontrollieren. Bei einer Wachstumsverzögerung sollte die Therapie überdacht werden mit dem Ziel, die Dosis der inhalativen Kortikosteroide soweit möglich auf die niedrigste wirksame Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten wird, zu reduzieren. Die Vorteile der Kortikoidtherapie sind gegen das mögliche Risiko einer Wachstums- hemmung sorgfältig abzuwägen. Zusätzlich sollte die Überweisung des Kindes bzw. Jugendlichen an einen Spezialisten für pädiatrische Pneumologie in Betracht gezogen werden.

Begrenzte Daten aus Langzeitstudien deuten darauf hin, dass die meisten Kinder und Jugendlichen, die mit Budesonid zur Inhalation behandelt wurden, letztendlich ihre Zielgröße als Erwachsene erreichen werden. Zu Behandlungsbeginn ist jedoch eine geringe, wenn auch kurzfristige Wachstumsreduktion (ca. 1 cm) beobachtet worden. Diese tritt normalerweise innerhalb des ersten Behandlungsjahres auf.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Interaktionen:

Stark wirksame CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und HIV-Proteasehemmer) erhöhen wahrscheinlich deutlich die Plasmaspiegel von Budesonid, und die gleichzeitige Anwendung sollte daher vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte das Zeitintervall zwischen der Anwendung des Inhibitors und Budesonid so lang wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die potente CYP3A4-Inhibitoren anwenden, wird Pulmelia für die Erhaltung- und Bedarfstherapie nicht empfohlen.

Der stark wirksame CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol, 200 mg einmal täglich, erhöhte die Plasmaspiegel von gleichzeitig oral appliziertem Budesonid (Einzeldosis von 3 mg) im Durchschnitt um das 6-fache. Wenn Ketoconazol 12 Stunden nach Budesonid appliziert wurde, war die Konzentration im Durchschnitt nur um das 3-fache erhöht. Dies zeigt, dass durch Trennung der Einnahmezeitpunkte die Erhöhung der Plasmaspiegel reduziert werden kann. Die begrenzten Daten bezüglich dieser 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) appliziert wird.

Pharmakodynamische Interaktionen:

Betarezeptorenblocker können die Wirkung von Formoterol abschwächen oder hemmen. Pulmelia darf daher nicht zusammen mit Betarezeptorenblockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, wenn nicht zwingende Gründe vorliegen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Phenothiazinen, Antihistaminika (Terfenadin) und trizyklischen Antidepressiva kann das QTc-Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen.

Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber Beta₂-Sympathomimetika beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidasehemmern, einschließlich Wirkstoffen mit ähnlichen Eigenschaften wie Furazolidon und Procarbazin, kann die hypertonischen Reaktionen verstärken.

Pulmelia® 194 Mikrogramm/5,5 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation



Ein erhöhtes Arrhythmierisiko besteht bei Patienten, die gleichzeitig eine Anästhesie mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten.

Die gleichzeitige Anwendung anderer beta-adrenerger Arzneimittel oder anticholinerger Arzneimittel kann eine potenziell additive bronchodilatatorische Wirkung haben.

Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

Eine Hypokaliämie kann infolge einer Therapie mit einem Beta₂-Agonisten auftreten und durch die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Kortikosteroiden und Diuretika verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Budesonid oder Formoterol und anderen bei der Behandlung von Asthma angewendeten Arzneimitteln beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für Pulmelia oder die gleichzeitige Behandlung mit Formoterol und Budesonid in der Schwangerschaft vor. Ergebnisse einer embryo-fetalen Entwicklungsstudie an Ratten ergaben keine Hinweise auf zusätzliche Effekte durch die Kombination.

Zur Anwendung von Formoterol bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. In Tierstudien zur Reproduktionstoxizität löste Formoterol nach Gabe sehr hoher systemischer Dosen Nebenwirkungen aus (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von ca. 2.000 exponierten Schwangerschaften zeigten bei der Anwendung von Budesonid zur Inhalation kein erhöhtes teratogenes Risiko. In Tierstudien wurde gezeigt, dass Glukokortikosteroide Missbildungen verursachen können (siehe Abschnitt 5.3). Dies ist aber wahrscheinlich für den Menschen in den empfohlenen Dosierungen nicht von Bedeutung.

Tierstudien haben ebenfalls gezeigt, dass ein Übermaß von pränatalen Glukokortikosteroiden bei einer Exposition unterhalb des teratogenen Dosisbereichs zu einem erhöhten Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Erwachsenenalter und zu einer bleibenden Veränderung der Glukokortikoidrezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens beiträgt.

Während der Schwangerschaft sollte Pulmelia nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis an Budesonid eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

Stillzeit

Budesonid geht in die Muttermilch über. Bei Anwendung therapeutischer Dosen sind jedoch keine Auswirkungen auf den Säugling

zu erwarten. Es ist nicht bekannt, ob Formoterol in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten ist Formoterol in kleinen Mengen in der Muttermilch nachgewiesen worden.

Die Anwendung von Pulmelia bei stillenden Müttern sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für das Kind.

Fertilität

Hinsichtlich eines potenziellen Effekts von Budesonid auf die Fertilität liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Formoterol haben bei hoher systemischer Exposition eine etwas reduzierte Fertilität bei männlichen Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Pulmelia hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Da Pulmelia sowohl Budesonid als auch Formoterol enthält, können die für diese Wirkstoffe bekannten Nebenwirkungen in gleicher Art und Weise auftreten. Bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Substanzen erhöht sich die Nebenwirkungsrate nicht. Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel sind die pharmakologisch vorhersehbaren Nebenwirkungen einer Therapie mit Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten, wie z. B. Tremor und Palpitationen. Diese Nebenwirkungen sind meistens leicht und verschwinden in der Regel nach einigen Behandlungstagen.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen zusammengestellt, die unter Budesonid oder Formoterol aufgetreten sind. Sie sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet.

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 5

Eine Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut ist auf die Belagbildung durch das Arzneimittel zurückzuführen. Dem Patienten ist zu empfehlen, nach jeder Inhalation der Erhaltungsdosis den Mund mit Wasser auszuspülen, um das Risiko zu minimieren. Candida-Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut sprechen üblicherweise auf eine topische fungizide Behandlung an, ohne dass die Notwendigkeit besteht, das inhalative Kortikosteroid abzusetzen.

Beim Auftreten von Soor im Mund-Rachenraum sollten die Patienten den Mund nach der Inhalation mit Wasser ausspülen.

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann sehr selten, d. h. bei weniger als 1 von 10.000 Patienten, nach der Inhalation ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Zunahme pfeifender Atemgeräusche und Kurzatmigkeit auftreten. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines

schnell wirksamen Bronchodilatators an, und er sollte sofort behandelt werden.

Pulmelia sollte umgehend abgesetzt und der Patient sollte ärztlich untersucht werden; gegebenenfalls sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es können systemische Wirkungen von inhalierten Kortikosteroiden auftreten, insbesondere wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verordnet wird. Das Auftreten dieser Wirkungen ist jedoch viel unwahrscheinlicher als unter der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden.

Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, Funktionsminderung der Nebennieren, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Gesteigerte Anfälligkeit für Infektionen und Beeinträchtigung der Anpassungsfähigkeit bei Stress können ebenso auftreten. Die Wirkungen sind vermutlich abhängig von Dosierung, Expositionszeit, gleichzeitiger und vorausgegangener Steroid-Exposition und individueller Empfindlichkeit.

Die Behandlung mit Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten kann zu einer Erhöhung der Blutspiegel von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerin und Ketonkörpern führen.

Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, das Wachstum von Kindern, die eine Langzeittherapie mit inhalativen Glukokortikosteroiden erhalten, regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung von Formoterol sind die für Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten typischen Wirkungen zu erwarten wie Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen. In Einzelfällen wurde über Symptome wie Tachykardie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, verlängertes QTc-Intervall, Herzrhythmusstörungen, Übelkeit und Erbrechen berichtet. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung kann angezeigt sein. Eine bei Patienten mit akuter Obstruktion der Bronchien über 3 Stunden verabreichte Dosis von 90 Mikrogramm Formoterol erwies sich als unbedenklich.



Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Candida-Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut, Pneumonie (bei COPD-Patienten)
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Sofortige und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Exantheme, Urtikaria, Juckreiz, Dermatitis, Angioödem und anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten	Cushing-Syndrom, Funktionsminderung der Nebennieren, Wachstumsverzögerung, verringerte Knochendichte
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Hypokaliämie
	Sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Aggressionen, psychomotorische Hyperaktivität, Angstzustände, Schlafstörungen
	Sehr selten	Depression, Verhaltensänderungen (vorwiegend bei Kindern)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Tremor
	Gelegentlich	Schwindel
	Sehr selten	Störungen des Geschmackssinns
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Katarakt und Glaukom
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Gelegentlich	Tachykardie
	Selten	Kardiale Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen
	Sehr selten	Angina pectoris, Verlängerung des QTc-Intervalls
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Blutdruckschwankungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Leichte Reizung des Rachens, Husten, Dysphonie einschließlich Heiserkeit
	Selten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Blutergüsse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Muskelkrämpfe

Eine akute Überdosierung von Budesonid dürfte selbst in extrem hohen Dosen kein klinisches Problem sein. Bei chronischer Überdosierung können systemische Glukokortikoidwirkungen wie Hyperkortizismus und Hemmung der Nebennierenfunktion auftreten.

Falls die Behandlung mit Pulmelia aufgrund einer Überdosierung der Formoterol-Komponente des Arzneimittels abgesetzt werden muss, müssen Maßnahmen für eine angemessene inhalative Behandlung mit einem Kortikosteroid in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen: Inhalative Sympathomimetika
ATC-Code: R03AK07

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Pulmelia enthält Formoterol und Budesonid, die unterschiedliche Wirkweisen haben und im Hinblick auf eine Reduzierung der Asthmaanfälle additiv wirken.

Die spezifischen Eigenschaften von Budesonid und Formoterol ermöglichen den Einsatz der Wirkstoffkombination entweder für die Erhaltungs- oder für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie des Asthmas.

Budesonid

Budesonid ist ein Glukokortikosteroid, das bei inhalativer Anwendung eine dosisabhängige entzündungshemmende Wirkung in der Lunge hat. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen. Die inhalative Anwendung von Budesonid verursacht weniger schwere Nebenwirkungen als systemische Glukokortikosteroide. Der genaue Mechanismus der entzündungshemmenden Wirkung der Glukokortikosteroide ist unbekannt.

Formoterol

Formoterol ist ein selektiver Beta₂-Adrenozeptor-Agonist, der nach Inhalation bei Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege schnell und lang wirkend eine Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt. Die bronchodilatatorische Wirkung ist dosisabhängig und setzt innerhalb von 1–3 Minuten ein. Die Wirkdauer beträgt nach Anwendung einer Einzeldosis mindestens 12 Stunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Asthma

Klinische Wirksamkeit von Budesonid/Formoterol in der Erhaltungstherapie

Klinische Studien bei Erwachsenen haben gezeigt, dass die zusätzliche Anwendung von Formoterol zu Budesonid eine Verbesserung der Asthmasymptome und der Lungenfunktion bewirkte und die Häufigkeit von Exazerbationen verminderte.

In zwei Studien über 12 Wochen erwies sich die Wirkung von Budesonid/Formoterol auf die Lungenfunktion als gleichwertig mit dem Effekt einer freien Kombination aus Budesonid und Formoterol und war der alleinigen Wirkung von Budesonid überlegen. In allen Behandlungsarmen wurde im Bedarfsfall ein kurz wirksamer Beta₂-Adrenozeptor-Agonist angewendet. Es gab keine Anzeichen für eine Abnahme der antiasthmatischen Wirkung im Laufe der Zeit.

Zwei pädiatrische Studien mit einer Dauer von jeweils 12 Wochen wurden durchgeführt, in denen 265 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer Erhaltungsdosis von Budesonid/Formoterol (2 Inhalationen von 80 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm/Inhalation zweimal täglich) und einem kurz wirkenden Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten (je nach Bedarf) behandelt wurden. In beiden Studien

Pulmelia® 194 Mikrogramm/5,5 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation



verbesserte sich die Lungenfunktion und die Therapie wurde im Vergleich zur entsprechenden Dosis von Budesonid allein gut vertragen.

Klinische Wirksamkeit von Budesonid/ Formoterol in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie

Insgesamt wurden 12.076 Asthmapatienten für 6 oder 12 Monate in 5 doppelblinde Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien eingeschlossen (4.447 Patienten wurden in den Budesonid/Formoterol-Arm für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie randomisiert). Die Patienten mussten trotz der Anwendung inhalativer Kortikosteroide Symptome aufweisen.

Alle Vergleiche in den 5 Studien ergaben eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Abnahme der Häufigkeit schwerer Exazerbationen unter einer Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Budesonid/Formoterol. Dies schloss einen Vergleich mit Budesonid/Formoterol in einer höheren Erhaltungsdosis und Terbutalin zur Anwendung im Bedarfsfall (Studie 735) sowie mit Budesonid/Formoterol in gleicher Erhaltungsdosis und entweder Formoterol oder Terbutalin für den Bedarfsfall ein (Studie 734) (siehe Tabelle 2). In Studie 735 waren Lungenfunktion, Symptomkontrolle und Anzahl der Anwendungen im Bedarfsfall in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Im Vergleich mit den beiden Vergleichstherapien nahmen Symptome und Bedarfsanwendungen in Studie 734 ab, und die Lungenfunktion verbesserte sich. In allen 5 Studien zusammengefasst benötigten Patienten, die Budesonid/Formoterol für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie erhielten, durchschnittlich an 57 % der Behandlungstage keine Inhalationen im Bedarfsfall. Es gab keine Anzeichen für eine Toleranzentwicklung im Laufe der Zeit.

Die vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen und Erwachsenen wurde in sechs doppelblinden Studien erwiesen, darunter die oben erwähnten fünf Studien und eine zusätzliche Studie mit einer höheren Erhaltungsdosis von 160/4,5 Mikrogramm, zwei Inhalationen zweimal täglich. Diese Untersuchungen basierten auf insgesamt 14.385 Asthmapatienten, von denen 1.847 Jugendliche waren. Die Anzahl der jugendlichen Patienten, die mehr als 8 Inhalationen täglich an mindestens einem Tag im Rahmen einer Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Budesonid/Formoterol anwendeten, war begrenzt und eine derartige Anwendung war selten.

In 2 weiteren Studien mit Patienten, die aufgrund akuter Asthmasymptome einen Arzt aufsuchten, führte Budesonid/Formoterol ähnlich wie Salbutamol oder Formoterol zu einer schnellen und effektiven Abnahme der Bronchokonstriktion.

COPD

In zwei Studien, die über 12 Monate liefen, wurde die Wirkung auf die Lungenfunktion und die Exazerbationsrate (definiert als Anzahl der Behandlungsphasen mit oralen Steroiden und/oder Antibiotika und/oder Anzahl der Krankenhauseinweisungen) bei Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD ermittelt. Die Einschlusskriterien für beide

Tabelle 2: Überblick über schwere Exazerbationen in klinischen Studien

Studie Dauer	Behandlungsarme	n	Schwere Exazerbationen ^a	
			Ereignisse	Ereignisse/ Patient-Jahr
Studie 735 6 Monate	Budesonid/Formoterol 160/4,5 Mikrogramm 2-mal täglich + bei Bedarf	1103	125	0,23^b
	Budesonid/Formoterol 320/9 Mikrogramm 2-mal täglich + 0,4 mg Terbutalin bei Bedarf	1099	173	0,32
	Salmeterol/Fluticason 2-mal 25/125 Mikrogramm 2-mal täglich + 0,4 mg Terbutalin bei Bedarf	1119	208	0,38
Studie 734 12 Monate	Budesonid/Formoterol 160/4,5 Mikrogramm 2-mal täglich + bei Bedarf	1107	194	0,19^b
	Budesonid/Formoterol 160/4,5 Mikrogramm 2-mal täglich + 4,5 Mikrogramm Formoterol bei Bedarf	1137	296	0,29
	Budesonid/Formoterol 160/4,5 Mikrogramm 2-mal täglich + 0,4 mg Terbutalin bei Bedarf	1138	377	0,37

^a Krankenhauseinweisung/Behandlung in der Notaufnahme oder Behandlung mit oralen Kortikosteroiden

^b Abnahme der Exazerbationsrate bei beiden Vergleichen statistisch signifikant ($p < 0,01$)

Studien waren ein $FEV_1 < 50\%$ des vorhergesagten Normwertes vor Bronchodilatation. Der Medianwert der FEV_1 nach Bronchodilatation betrug bei Einschluss in die Studien 42 % des Normwertes. Die mittlere Anzahl der Exazerbationen pro Jahr (wie oben definiert) wurde mit Budesonid/Formoterol signifikant reduziert im Vergleich zu einer Behandlung mit Formoterol allein oder Placebo (mittlere Rate 1,4 verglichen mit 1,8–1,9 in der Placebo-/Formoterolgruppe). Die mittlere Anzahl der Tage mit einer oralen Kortikosteroidbehandlung pro Patient wurde innerhalb der 12 Monate in der Budesonid/Formoterol-Gruppe leicht reduziert (7–8 Tage pro Patient pro Jahr verglichen mit 11–12 und 9–12 Tagen in der Placebo- bzw. Formoterolgruppe). Budesonid/Formoterol war bezüglich der Veränderung von Lungenfunktionsparametern wie der FEV_1 einer Behandlung mit Formoterol allein nicht überlegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In pharmakokinetischen Studien mit und ohne Aktivkohle Block wurde Pulmelia Elpenhaler® durch einen Vergleich mit einem alternativen autorisierten Fixkombinationsprodukt zum Inhalieren getestet. Das Vergleichsprodukt beinhaltet die gleichen Wirkstoffe Budesonid und Formoterol. Die Auswertung zeigte in der systemischen Exposition (Sicherheit) und der pulmonalen Deposition (Wirksamkeit) äquivalente Ergebnisse. *In-vitro*-Daten mit Pulmelia Elpenhaler® zeigten eine mittlere Inhalationsdosis von 194 Mikrogramm/5,5 Mikrogramm für eine benannte Dosis von 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm. Während der *in-vitro*-Studie wurde mit Hilfe des Elpenhaler® die Budesonid/Formoterol Kombination inhaliert. Die Ablagerung in der Lunge von Budesonid lag bei 31 % bis 45 % der inhalierten Dosis, bei Formoterol lag der Wert zwischen 35 % bis 50 % der inhalierten Dosis.

Resorption

Es konnte gezeigt werden, dass die fixe Kombination aus Budesonid und Formoterol und die entsprechenden Monopräparate in Bezug auf die systemische Exposition von Budesonid bzw. Formoterol bioäquivalent sind. Trotzdem wurde nach Anwendung der fixen Kombination eine im Vergleich zu den Monopräparaten etwas erhöhte Kortisolhemmung beobachtet. Es ist aber nicht anzunehmen, dass dieser Unterschied Auswirkungen auf die klinische Sicherheit hat.

Es gab keine Hinweise auf pharmakokinetische Interaktionen zwischen Budesonid und Formoterol.

Die pharmakokinetischen Parameter für die entsprechenden Substanzen waren nach der Anwendung der Monopräparate Budesonid und Formoterol mit denen nach der Anwendung der fixen Kombination vergleichbar. Bei Budesonid waren nach Anwendung der fixen Kombination die AUC geringfügig erhöht, die Resorptionsgeschwindigkeit größer und die maximale Plasmakonzentration höher. Bei Formoterol war die maximale Plasmakonzentration nach Anwendung der fixen Kombination ähnlich.

Klinische Studien mit Pulmelia Elpenhaler® zeigten, dass inhaliertes Budesonid schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration innerhalb von 30 Minuten nach der Inhalation erreicht wird, während inhaliertes Formoterol schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration innerhalb von 10 Minuten nach der Inhalation erreicht wird.

Laut Literatur beträgt die systemische Bioverfügbarkeit von inhaliertem Budesonid ca. 49 % der abgegebenen Dosis, während die systemische Bioverfügbarkeit von inhaliertem Formoterol etwa 61 % der abgegebenen Dosis beträgt.

Verteilung und Biotransformation

Die Plasmaproteinbindung beträgt für Formoterol ca. 50 % und für Budesonid 90 %. Das Verteilungsvolumen beträgt für Formoterol ungefähr 4 l/kg und für Budesonid 3 l/kg. Formoterol wird durch Konjugationsreaktionen inaktiviert (es werden zwar aktive O-demethylierte und deformylierte Metaboliten gebildet, doch treten diese hauptsächlich als inaktive Konjugate auf). Budesonid unterliegt in starkem Maße (ca. 90 %) einem First-pass-Metabolismus in der Leber zu Metaboliten mit geringer Glukokortikosteroidaktivität. Die Glukokortikosteroidaktivität der Hauptmetaboliten, 6-beta-Hydroxybudesonid und 16-alpha-Hydroxyprednisolon, beträgt weniger als 1 % der Aktivität von Budesonid. Es gibt keine Hinweise auf Stoffwechselinteraktionen oder Verdrängungsreaktionen zwischen Formoterol und Budesonid.

Elimination

Der Hauptanteil der Formoteroldosis wird in der Leber verstoffwechselt und anschließend über die Nieren eliminiert. Nach der Inhalation werden 8–13 % der über das Mundstück abgegebenen Formoteroldosis unverändert im Urin ausgeschieden. Formoterol hat eine hohe systemische Clearance (ungefähr 1,4 l/min) und die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 17 Stunden.

Budesonid wird hauptsächlich durch vom Enzym CYP3A4 katalysierte Stoffwechselreaktionen eliminiert. Die Metaboliten von Budesonid werden als solche oder in konjugierter Form im Urin ausgeschieden. Nur unbedeutende Mengen von unverändertem Budesonid sind im Urin nachgewiesen worden. Budesonid hat eine hohe systemische Clearance (ungefähr 1,2 l/min), und die Plasmaeliminationshalbwertszeit nach i.v.-Applikation beträgt durchschnittlich 4 Stunden.

Über die Pharmakokinetik von Budesonid oder Formoterol bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist nichts bekannt. Bei Patienten mit Lebererkrankungen kann die systemische Verfügbarkeit von Budesonid und Formoterol erhöht sein.

Linearität/Nicht-Linearität

Die systemische Exposition von Budesonid wie auch Formoterol korreliert auf lineare Weise mit der verabreichten Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien wurde bei gleichzeitig oder getrennt angewendetem Budesonid und Formoterol eine Toxizität beobachtet, wobei es sich um Wirkungen handelt, die sich aus einer erhöhten pharmakologischen Aktivität ergeben.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien hat sich gezeigt, dass Kortikosteroide wie Budesonid Missbildungen hervorrufen können (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Studienergebnisse scheinen jedoch in den empfohlenen Dosierungen für den Menschen nicht relevant zu sein. Reproduktionsstudien mit Formoterol bei Tieren zeigten bei hoher systemischer Exposition eine etwas herabgesetzte Fruchtbarkeit bei der männlichen Ratte, Implantationsverluste, sowie

eine geringere postnatale Überlebensrate und ein geringeres Geburtsgewicht der Neugeborenen bei erheblich stärkerer systemischer Exposition als sie während der klinischen Anwendung erreicht wird. Diese Ergebnisse scheinen für die Anwendung beim Menschen nicht relevant zu sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (enthält Milchproteine)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein weißer Inhalator aus Plastik mit 60 Al-Al Blisterpackungen, verpackt mit dem Beipackzettel in einem Karton.

Packung mit 60 Inhalationen: 1 Inhalator mit 60 Blisterpackungen (Inhalationen)

oder

Ein weißer Inhalator aus Plastik mit 60 Al-Al Blisterpackungen und zusätzlich ein Kanister aus Plastik mit 60 Al-Al Blisterpackungen, verpackt mit dem Beipackzettel in einem Karton.

Packung mit 120 Inhalationen: 1 Inhalator mit 60 Blisterpackungen (Inhalationen) + 1 Kanister mit 60 Blisterpackungen (Inhalationen)

oder

Zwei weiße Inhalatoren aus Plastik mit jeweils 60 Al-Al Blisterpackungen, verpackt mit dem Beipackzettel in einem Karton.

Packung mit 120 Inhalationen: 2 Inhalatoren mit jeweils 60 Blisterpackungen (Inhalationen)

oder

Drei weiße Inhalatoren aus Plastik mit jeweils 60 Al-Al Blisterpackungen, verpackt mit dem Beipackzettel in einem Karton.

Packung mit 180 Inhalationen: 3 Inhalatoren mit jeweils 60 Blisterpackungen (Inhalationen)

oder

Sechs weiße Inhalatoren aus Plastik mit jeweils 60 Al-Al Blisterpackungen, verpackt mit dem Beipackzettel in einem Karton.

Packung mit 360 Inhalationen: 6 Inhalatoren mit jeweils 60 Blisterpackungen (Inhalationen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
95 Marathonos Ave
190 09 Pikermi, Attiki
Griechenland

8. ZULASSUNGSNUMMER

92232.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

04/09/2015

10. STAND DER INFORMATION

03/05/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt