Miflonide 400 Mikrogramm-Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede 400-Mikrogramm-Kapsel enthält 460 Mikrogramm Budesonid und setzt 400 Mikrogramm Budesonid über das Mundstück des Inhalators frei, sofern sie in Verbindung mit dem Aerolizer (so wird dieser Inhalator bezeichnet) angewendet wird.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.
Die ***200-Mikrogramm-Kapsel*** besteht aus einem hell-rosafarbenen, undurchsichtigen Kapseloberteil und einem farblosen, transparenten Kapselunterteil mit dem Aufdruck Logo/BUDE 200.
Die ***400-Mikrogramm-Kapsel*** besteht aus einem rosafarbenen, undurchsichtigen Kapseloberteil und einem farblosen, transparenten Kapselunterteil mit dem Aufdruck Logo/BUDE 400.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Miflonide wird angewendet bei Asthmapatienten zur anti-entzündlichen Langzeitkontrolle von persistierendem Asthma einschließlich der Prophylaxe von akuten Asthmaexazerbationen.

4.2 Dosierung. Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung muss in jedem Einzelfalle sorgfältig auf die geringste noch effektive Dosis zur Kontrolle der Asthmasymptome eingestellt werden. Wird ein Patient von einem Inhalationssystem auf ein anderes umgestellt, muss die Dosis erneut individuell bestimmt werden. Es wird empfohlen, nach jeder Anwendung den Mund gut mit Wasser auszuspülen und danach das Spülwasser auszuspucken, um Heiserkeit, Reizungen des Rachens und Candida-Infektionen des Mund- und Rachenraums vorzubeugen und möglicherweise das Risiko systemischer Effekte zu mindern.
Patienten müssen informiert werden, dass die Kapseln nur zur Inhalation dienen und nicht geschluckt werden dürfen (s. Abschnitt 4.4). Der Inhalt der Kapsel wird mittels eines Inhalationssystems, dem so genannten Aerolizer, inhaliert.
Die niedrigste Dosis in einer Einzelkapsel beträgt 200 Mikrogramm. Sollte eine Dosis von weniger als 200 Mikrogramm benötigt werden, kann dieses Produkt nicht angewendet werden.
Miflonide ist bei Kindern unter 6 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Erwachsene

Die Behandlung von Erwachsenen mit leichtem Asthma kann bei der minimal effektiven Dosis von 200 Mikrogramm einmal täglich begonnen werden.
Die übliche empfohlene Dosierung beträgt 200–1600 Mikrogramm täglich, verteilt auf 2 Einzeldosen. Die Erhaltungsdosis muss auf die zur Asthmakontrolle niedrigst mögliche Dosis eingestellt werden.
Die Patienten müssen über die korrekte Anwendung des Aerolizers gemäß der Bedienungsanleitung eingewiesen werden, um sicherzustellen, dass der Wirkstoff die betroffenen Gebiete in den Lungen erreicht.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (über 6 Jahre)

Aufgrund fehlender klinischer Erfahrung mit Kindern unter 6 Jahren sollte Miflonide bei Patienten dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.
Die Behandlung von Kindern mit leichtem Asthma kann bei 200 Mikrogramm einmal täglich initiiert werden. Die übliche empfohlene Dosis beträgt 200-400 Mikrogramm täglich, verteilt auf zwei Einzeldosen. Bei schweren Asthmafällen können bis zu 800 Mikrogramm täglich, verteilt auf mehrere Einzeldosen, notwendig sein.
Die Erhaltungsdosis sollte auf die zur Asthmakontrolle niedrigste mögliche Dosis eingestellt werden.

Patienten unter Steroidbehandlung

Bei einer gegebenen Asthma-Kontrolle kann Miflonide den Ersatz oder eine signifikante Dosis-Reduktion von oralen Glukokortikoiden ermöglichen. Bei einer Umstellung von oralen Steroiden auf Miflonide 200 Mikrogramm/400 Mikrogramm sollten sich die Patienten in einem relativ stabilen Zustand befinden. Ca. 10 Tage lang sollte eine hohe Dosis Budesonid in Kombination mit dem bisher verwendeten oralen Steroid verabreicht werden. Danach sollte die Dosis des oralen Steroids schrittweise (monatlich um z. B. 2,5 mg Prednisolon oder dem Äquivalent) auf die niedrigste mögliche Dosis reduziert werden. In vielen Fällen ist es möglich, orale Steroide mit Miflonide vollständig zu ersetzen. Weitere Informationen zur Absetzung von Steroiden siehe Abschnitt 4.4.

Patienten mit eingeschränkte Nierenfunktion

Für die Anpassung der Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Daten vor. Basierend auf pharmakokinetischen Daten zu oralem Budesonid ist es unwahrscheinlich, dass sich bei solchen Patienten die systemische Exposition des Wirkstoffes klinisch signifikant verändert (siehe Abschnitt 5).

Patienten mit eingeschränkte Leberfunktion
Für eine Anpassung der Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sollte Miflonide jedoch mit Vorsicht angewendet werden, weil Budesonid vorrangig über den Lebermetabolismus ausgeschieden wird. Basierend auf pharmakokinetischen Daten zu oralem Budesonid ist es unwahrscheinlich, dass sich bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung die systemische Exposition des Wirkstoffes klinisch signifikant verändert (siehe Abschnitt 5).
Ältere Patienten (über 65 Jahre)
Es gibt keine Hinweise, dass Patienten über 65 Jahre eine andere Dosis als jüngere erwachsene Patienten benötigen.

4.3 Gegenanzeigen
Nicht anzuwenden bei Kindern unter 6 Jahren.
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, aufgelistet in Abschnitt 6.1.
Die Anwendung ist bei Patienten mit aktiver Lungentuberkulose kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Prophylaktische Art der Behandlung
Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der Therapie mit Budesonid um eine prophylaktische Therapie handelt und dass es im Sinne einer optimalen Asthmakontrolle regelmäßig jeden Tag, auch während symptomfreier Phasen, angewendet werden soll. Budesonid führt zu keiner Erleichterung bei einem akuten Bronchospasmus, es ist auch nicht zur primären Therapie eines Status asthmaticus oder anderer akuter asthmatischer Episoden geeignet.
Begleiterkrankungen
Besondere Vorsicht ist notwendig bei Patienten mit stummer Lungentuberkulose, und bei Patienten mit Pilz- oder Virusinfektionen der Atemwege. Diese Patienten sollten überwacht werden, wenn sie bei Asthma mit Miflonide als Erhaltungstherapie behandelt werden.
Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit pulmonalen Erkrankungen, wie z. B. Bronchiektasie und Pneumokoniose, in Hinblick auf mögliche Pilzinfektionen.
Asthmaexazerbationen
Akute Exazerbationen des Asthmas können eine Dosiserhöhung von Budesonid oder eine zusätzliche kurzzeitige Behandlung mit oralen Corticosteroiden und/oder, im Falle einer Infektion, mit einem Antibiotikum notwendig machen.Budesonid ist nicht für die schnelle Linderung akuter Asthmaepisoden bestimmt, für die ein inhalierbarer, schnellwirkender Bronchodilatator erforderlich ist.
Paradoxer Bronchospasmus
Wie bei anderen Inhalationstherapien können in seltenen Fällen paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens nach Dosisgabe auftreten. Die Behandlung mit inhalativem Budesonid sollte dann sofort ausgesetzt, der Patient untersucht und falls notwendig eine alternative Therapie eingesetzt werden.
Den Patienten sollte geraten werden, im Falle einer Verschlechterung ihres Asthmas (zunehmend häufigere Anwendung eines kurzwirksamen, inhalierbaren Bronchodilatators oder anhaltende Atmungsprobleme) ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten müssen neu beurteilt und die Notwendigkeit einer verstärkten entzündungshemmenden Therapie, Dosiserhöhung inhalierbarer oder oraler Corticosteroide in Betracht gezogen werden.
Systemische Effekte
Inhalative Corticosteroide können systemische Effekte hervorrufen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume angewendet werden. Diese Effekte treten in erheblich geringerem Maße bei inhalativer Behandlung auf als unter oralen Corticosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen schließen, Hyperadrenokortizismus/Cushing-Syndrom, , cushingoide Merkmale, Hemmung der Nebennierenfunktion, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochendichte, Katarakt Glaukom und seltener eine Reihe von psychologischen oder Verhaltenseffekten einschließlich psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstgefühle, Depression oder Aggressivität (insbesondere bei Kindern) ein. Deshalb ist es wichtig, die Dosierung von inhalativen Corticosteroiden auf die für eine wirksame Asthmakontrolle niedrigste mögliche Dosis einzustellen.
Eine herabgesetzte Leberfunktion beeinträchtigt die Eliminierung von Corticosteroiden mit der Folge von niedrigeren Eliminationsraten und höherer systemischer Exposition. Mögliche systemische Nebenwirkungen sind zu beachten.
Effekte auf das Wachstum
Es wird empfohlen, das Wachstum von Kindern, die unter einer längerfristigen Behandlung mit inhalativen Corticosteroiden stehen, regelmäßig zu kontrollieren. Verlangsamt sich das Wachstum, muss die Therapie erneut bewertet werden mit dem Ziel, wenn möglich eine Dosisreduktion des

inhalativen Corticosteroids bis zur geringst möglichen Dosis vorzunehmen, bei der noch eine wirksame Kontrolle der Asthmasymptome gegeben ist. Die Vorteile der Corticosteroid-Therapie und die möglichen Risiken der Wachstumsunterdrückung müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Darüber hinaus muss in Betracht gezogen werden, den Patienten zu einem Kinder-Lungenfacharzt zu überweisen. Die Langzeit- Effekte dieser Wachstumsverzögerung in Verbindung mit inhalativen Corticosteroiden sowie die Auswirkung auf die endgültige Erwachsenengröße sind nicht bekannt. Die Möglichkeit in welchem Ausmaß, nach Beenden der Therapie mit oral zu inhalierenden Corticosteroiden, der Größenverlust wieder aufgeholt werden kann, wurde nicht angemessen untersucht.

Begleitmedikationen

Die gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol, Ketaconazol, Ritonavir oder einem anderen potenten CYP3A4-Inhibitor (z.B. einige Azolantimykotika, HIV-Proteaseinhibitoren und Makrolidantibiotika) soll vermieden werden (s. Abschnitt 4.5).

Eine längerfristige Behandlung mit hohen Dosen inhalativer Corticosteroide, insbesondere mit höheren als den empfohlenen Dosen, kann sich in einer klinisch signifikanten Suppression der Nebennierenfunktion äußern. Diese Patienten können Anzeichen und Symptome einer Nebennierenrinden-Insuffizienz aufweisen, wenn sie schwerem Stress ausgesetzt werden. Eine zusätzliche Behandlung mit systemischen Corticosteroiden sollte in Stresszeiten und bei elektiven Eingriffen in Erwägung gezogen werden.

Bei Umstellung der Patienten von systemischen auf inhalative Corticosteroide und bei Patienten, die hohe Dosen über einen längeren Zeitraum anwenden, muss die Funktion der Nebennieren regelmäßig kontrolliert werden, wenn die Dosis von systemischen Steroiden reduziert wird.

Die 200-Mikrogramm-Kapsel Miflonide enthält 24,77 mg Lactose-Monohydrat; die 400-Mikrogramm-Kapsel Miflonide enthält 24,54 mg Lactose-Monohydrat. Diese Mengen lösen keine Lactose-Unverträglichkeitsreaktionen aus.

Während der Therapie mit inhalativen Corticosteroiden kann eine Candida-Infektion im Mundraum auftreten. Diese Infektion kann die Behandlung mit einer geeigneten Antimykotika-Medikation erfordern, und bei machen Patienten kann die Unterbrechung der Therapie notwendig sein (siehe auch Abschnitt 4.2).

Vorsichtsmaßnahmen

Patienten, die mit einer Steroidbehandlung beginnen

Ein therapeutischer Effekt wird im Allgemeinen innerhalb von 10 Tagen erreicht. Bei Patienten mit übermäßiger Schleimproduktion in den Bronchien kann anfangs eine kurze (ca. 2 Wochen) zusätzliche Behandlung mit oralen Corticosteroiden durchgeführt werden.

Patienten unter Steroidbehandlung

Bei einer Umstellung von oralen Steroiden auf Miflonide sollte sich der Patient in einem relativ stabilen Zustand befinden. Ca. 10 Tage lang sollte eine hohe Dosis Budesonid in Kombination mit dem bisher verwendeten oralen Steroid verabreicht werden. Danach sollte die Dosis des oralen Steroids schrittweise (monatlich um z. B. 2,5 mg Prednisolon oder dem Äquivalent) auf die niedrigste mögliche Dosis reduziert werden. In vielen Fällen ist es möglich, orale Steroide mit Miflonide vollständig zu ersetzen.

Während der Umstellung von der oralen Steroidtherapie auf Miflonide macht sich bei einer Anzahl von Patienten eine verminderte generelle Steroidwirkung bemerkbar. Frühere allergische Symptome wie Rhinitis und Ekzeme können wieder auftreten, und die Patienten können unter Lethargie, Muskel- oder Gelenkschmerzen sowie manchmal unter Übelkeit und Erbrechen leiden. In diesen Fällen kann aktive medizinische Hilfe notwendig werden, um die Patienten zu ermutigen, die Therapie mit Miflonide und das ausschleichende Absetzen des oralen Steroids fortzuführen, es sei denn, dies ist medizinisch nicht gerechtfertigt.

Allergien sollten mit Antihistaminika und/oder topischen Zubereitungen, einschließlich topischer Corticosteroide, behandelt werden. Auch eine zeitlich begrenzte Erhöhung der oralen Steroiddosis kann angezeigt sein.

Die Behandlung mit zusätzlichen systemischen Corticosteroiden oder Budesonid darf nicht plötzlich abgebrochen werden.

Besondere Vorsicht ist während der ersten Monate der Umstellung von systemischen Corticosteroiden auf Budesonid angezeigt, um sicherzustellen, dass die adrenokortikale Reserve des Patienten ausreichend ist, um spezifischen kritischen Situationen wie Traumen, Operationen oder schweren Infektionen begegnen zu können.

Falsche Verabreichung

Es gibt Berichte von Patienten, die versehentlich Miflonide Kapseln geschluckt haben anstatt die Kapseln mit dem Aerolizer zu inhalieren. Die meisten dieser Anwendungen waren nicht mit Nebenwirkungen verbunden. Medizinisches Fachpersonal sollte die Patienten über die korrekte Anwendung von Miflonide unterrichten (siehe Abschnitt 4.2). Wenn ein Patient, dem Miflonide

verschrieben wurde, keine Besserung der Atmung zeigt, sollte der Arzt fragen, wie der Patient Miflonide anwendet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Substanzen mit einer CYP3A4 Inhibition

Der Hauptweg der Metabolisierung von Budesonid und auch der Grund für die hauptsächliche First-Pass-Metabolisierung wird über das CYP3A4 katalysiert. Die gleichzeitige Gabe von bekannten Inhibitoren von CYP3A4 (u. a. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Saquinavir, Nelfinavir, Amiodaron, Clarithromycin, Telithromycin und Erythromycin) kann zu einem deutlichen Anstieg der systemischen Budesonid-Konzentration führen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Gabe von potenten CYP3A4-Inhibitoren soll vermieden werden.Wenn dies nicht möglich ist, soll der Zeitintervall zwischen den Verabreichungen der interaktiven Arzneimittel so groß als möglich sein und die Funktion der Nebennierenrinde überwacht werden. Eine Reduktion der Budesonid-Dosis kann ebenfalls in Erwägung gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von 200 mg Itraconazol einmal täglich und inhalativem Budesonid (Einzeldosis von 1000 Mikrogramm) liegen begrenzte Daten zu der Interaktion vor. Bei hochdosiertem inhalativem Budesonid weisen sie darauf hin, dass eine deutliche Zunahme der Plasmaspiegel (im Durchschnitt vierfach) auftreten kann.

Substanzen mit einer CYP3A4 Induktion

Durch gleichzeitige Gabe von Substanzen, die das CYP3A4 stark induzieren (z. B. Rifampicin), wird die Metabolisierung von Budesonid verstärkt und die systemische Exposition vermindert (siehe Abschnitt 5.2). Es ist nicht bekannt, ob die Wirkung in den Lungen betroffen ist.

Erhöhte Plasmakonzentrationen und verstärkte Wirkungen von Corticosteroiden wurden bei Frauen beobachtet, die auch mit Östrogenen und kontrazeptiven Steroiden behandelt wurden; allerdings wurde kein Effekt bei Budesonid und gleichzeitiger Einnahme von einer niedrig dosierten Kombination oraler Kontrazeptiva beobachtet.

Weil die Nierenfunktion supprimiert sein kann, könnte ein ACTH-Stimulationstest für die Diagnose von Hypophyseninsuffizienz falsche Werte zeigen (niedrige Werte).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten aus ca. 2.000 Schwangerschaften zeigen keinen Anstieg des teratogenen Risikos im Zusammenhang mit dem Gebrauch von inhaliertem Budesonid. In Tierstudien mit Glucocorticoiden wurde ein Anstieg an Missbildungen nachgewiesen (s. Abschnitt 5.3). Dies scheint bei Menschen, die empfohlene Dosen inhalieren, nicht wahrscheinlich.

In Tierstudien wurde bei einem Übermaß an pränatalen Glucocorticoiden ein erhöhtes Risiko an intrauteriner Wachstumsretardierung, kardiovaskulärer Erkrankung bei Erwachsenen und wechselnder Dichte von Glucocorticoid-Rezeptoren, Neurotransmitter-Turnover und demVerhalten bei Exposition unter dem teratogenen Dosierungsbereich festgestellt.

Die Anwendung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden, außer der Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko. Wenn die Behandlung mit Glucocorticosteroiden während der Schwangerschaft unvermeidbar ist, müssen inhalierbare Glucocorticosteroide aufgrund ihrer geringeren systemischen Wirkungen im Vergleich zu äquipotenten Dosen oraler Glucocorticosteroide vorgezogen werden. Es muss die niedrigste Dosis von Budesonid, die zur Erhaltung einer adäquaten Asthmakontrolle benötigt wird, verwendet werden.

Stillzeit

Budesonid geht in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen werden allerdings keine Effekte auf den Säugling erwartet. Budesonid kann während der Stillzeit verwendet werden.

Die Erhaltungsbehandlung mit inhalativem Budesonid (200 oder 400 Mikrogramm zweimal täglich) bei asthmatischen, stillenden Frauen resultiert in einer vernachlässigbaren systemischen Exposition von Budesonid bei gestillten Kleinkindern.

In einer pharmakokinetischen Studie betrug die geschätzte Tagesdosis des Kleinkindes 0,3% der maternalen Tagesdosis bei beiden Dosierungen. Die durchschnittliche Plasmakonzentration bei Kleinkindern wurde unter der Annahme vollständiger oraler Bioverfügbarkeit auf 1/600stel der beobachteten Konzentration im maternalen Plasma geschätzt. Die Konzentrationen von Budesonid in Plasmaproben von Kleinkindern lagen alle unterhalb der Quantifizierungsgrenze.

Basierend auf Daten zu inhalativem Budesonid und der Tatsache, dass Budesonid innerhalb der therapeutischen Dosisintervalle nach nasaler, inhalativer, oraler und rektaler Verabreichung lineare pharmakokinetische Eigenschaften aufweist, ist die erwartete Exposition des Säuglings bei therapeutischen Dosen von Budesonid niedrig.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Eine derartige Wirkung ist kaum zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach deren Häufigkeit gruppiert.

Häufigkeitsangaben: Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In der folgenden Tabelle sind gemäß der MedDRA-Organklassen die Nebenwirkungen aufgeführt, welche bei Patienten auftraten, die mit Budesonid behandelt wurden.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Candida-Infektionen im Mund- und Rachenraum
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Sofortige und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Exanthem, Kontaktdermatitis, Urtikaria, Angioödeme, Juckreiz und anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	
Selten	Anzeichen und Symptome von systemischen Corticosteroideffekten, einschließlich Hemmung der Nebennierenfunktion, Wachstumsverzögerung*, Hypoadrenokortizismus, Hyperadrenokortizismus, Cushing-Syndrom
Psychatrische Erkrankungen	
Selten	Ruhelosigkeit, Nervosität, Depression, Verhaltensveränderungen (vorwiegend bei Kindern)
Nicht bekannt	Schlafstörungen, Angstgefühle, psychomotorische Hyperaktivität, Aggressivität
Augenerkrankungen	
Selten	Katarakt, Glaukom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dysphonie, Husten, Heiserkeit, Reizung des Rachens
Selten	Bronchospasmus, einschließlich paradoxer Bronchospasmus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Selten	Hämatom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Selten	Verringerung der Knochendichte

* siehe Kinder und Jugendliche weiter unten

Patienten mit neu diagnostizierter COPD haben ein erhöhtes Risiko für eine Lungenentzündung zu Beginn einer Behandlung mit inhalativen Corticosteroiden. Allerdings ergab die gewichtete Bewertung von 8 zusammengefassten klinischen Studien mit 4643 COPD-Patienten in Behandlung mit Budesonid und 3643 Patienten, die nicht für Behandlungen mit einem ICS (inhalatives Corticosteroid) randomisiert wurden, kein erhöhtes Risiko für eine Lungenentzündung. Die Ergebnisse der ersten 7 dieser 8 Studien wurden als Metaanalyse publiziert.

Kinder und Jugendliche

Das Wachstum sollte aufgrund des Risikos für Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen wie in Abschnitt 4.4 beschrieben überwacht werden.

Heiserkeit und Reizung des Rachens sind reversibel und verschwinden nach Absetzen der Therapie, Reduktion der Dosis und/oder Schonung der Stimme.

Falls eine Candida-Infektion im Mund- und Rachenraum auftritt wird dem Patienten geraten, nach jeder Anwendung den Mund mit Wasser auszuspülen oder die Zähne zu putzen. In den meisten Fällen spricht dieser Zustand auf eine lokale antimykotische Behandlung ohne Unterbrechung der Budesonid-

Behandlung an.
Wie bei allen Inhalationsbehandlungen sind paradoxe Bronchospasmen möglich. In diesem Fall muss die Budesonid-Behandlung unverzüglich abgebrochen und, wenn nötig, eine alternative Therapie angewendet sowie eine unverzügliche Behandlung mit einem schnellwirkenden inhalierbaren Bronchodilatator durchgeführt 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
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http/www.basg.gv.at
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die akute Toxizität von Budesonid ist gering. Nach Inhalation größerer Mengen des Wirkstoffs über einen kurzen Zeitraum kann es zu einer Hemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) kommen. Spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht erforderlich. Die Behandlung mit Budesonid muss in der niedrigsten, zur wirksamen Kontrolle des Asthmas notwendigen Dosis weitergeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen; Glucocorticoide
ATC Code: R03BA02
Budesonid ist ein Corticosteroid mit lokaler Wirkung. Wie andere inhalative Glucocorticoide übt Budesonid seine pharmakologische Wirkung über die Interaktion mit intrazellulären Glukokortikoid-Rezeptoren aus. Die Produktion von vielen verschiedenen Zytokinen, Chemokinen, Enzymen und Zelladhäsionsmolekülen wird inhibiert. Der maximale Nutzen einer Behandlung mit Budesonid Pulver zur Inhalation wird innerhalb von etwa 10 Tagen nach Behandlungsbeginn erreicht. Die regelmäßige Anwendung von Budesonid reduziert die chronische Entzündung der asthmatischen Lungen. Budesonid verbessert dabei die Lungenfunktion und Asthmasymptome, setzt die bronchiale Hyperreagibilität herab und beugt Asthma-Exazerbationen vor.

Kinder und Jugendliche

Zwar gibt es keine spezifischen Daten für Miflonide, jedoch wurden Daten von inhalativem Budesonid mit verschiedenen Arten von Inhalationsgerät bei 157 Kindern im Alter von 5-16 Jahren nicht mit einem erhöhten Auftreten von einem hinteren subkapsulären Katarakt in Verbindung gebracht.

Einfluss auf die Plasma-Cortisol-Konzentration

Studien an gesunden Probanden mit Budesonid haben eine dosisabhängige Wirkung auf das Cortison in Plasma und Urin gezeigt. In der empfohlenen Dosierung zeigten Daten von einem anderen inhalativem Budesonid signifikant geringere Wirkung auf die Nebennierenfunktion als Prednison 10 mg, wie in einem ACTH-Test gezeigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Der in die Lungen gelangte Anteil an Budesonid wird schnell und vollständig resorbiert. Die Spitzen-Konzentration wird innerhalb von 5–10 Minuten nach der Applikation erreicht. Die Lungendeposition beträgt ungefähr 25–30% einer Einzeldosis. Nur 10 bis 13% des geschluckten Anteils einer inhalierten Dosis sind aufgrund einer signifikanten präsystemischen Metabolisierung in der Leber bioverfügbar.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Budesonid beträgt bei einer Konzentration von 1 bis 100 nmol 85 bis 90%. Budesonid wird im Gewebe gut verteilt, das Verteilungsvolumen von Budesonid beträgt im Steady State ungefähr 183 bis 301 l.
Budesonid geht in die Muttermilch über, das Verhältnis von Milch- zu Plasmakonzentration beträgt ungefähr 0,46. Die geschätzte Tagesdosis des Kleinkindes beträgt 0,3% der maternalen Tagesdosis, und die durchschnittliche Plasmakonzentration bei Kleinkindern wird auf 1/600stel der beobachteten Konzentration in maternalem Plasma geschätzt, selbst unter der Annahme vollständiger oraler Bioverfügbarkeit im Körper des Kleinkindes.

Biotransformation
Budesonid wird in den Lungen nicht metabolisiert. Nach Resorption wird Budesonid in der Leber umfassend metabolisiert und in Metabolite mit niedriger Glucocorticosteroidaktivität umgewandelt (einschließlich 6β-Hydroxybudesonid und 16α-Hydroxyprednisolon).
Der Hauptweg der Metabolisierung von Budenosid läuft über CYP3A4 und kann durch Substanzen, die dieses Enzym hemmen oder indizieren, beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.5).
Elimination
Bei Freiwilligen, die radioaktiv-markiertes Budesonid inhalierten (mit einem Dosierinhalator), wurden ca. 32% der inhalierten Dosis im Urin und 15% der Dosis in den Fäces gefunden. Nach der Inhalation wurde im Urin nicht Budesonid, sondern 16α-Hydroxyprednisolon gefunden.
Nach Infusion ist die Clearance-Rate von Budesonid hoch (84 l/h). Die Halbwertszeit von Budesonid beträgt ca. 2,8 bis 5 Stunden.
Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Die Pharmakokinetik von Budesonid, verabreicht in Form von Miflonide, wurde bei älteren Patienten nicht untersucht. Die begrenzten Daten von Patienten über 65 Jahre weisen nicht auf einen signifikanten Unterschied zwischen der Pharmakokinetik bei älteren und jüngeren erwachsenen Patienten nach oraler und intravenöser Gabe von Budesonid hin.
Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Budesonid, verabreicht in Form von Miflonide, wurde nicht in der pädiatrischen Population untersucht. Daten von anderen inhalativen Budesonid-Produkten weisen allerdings darauf hin, dass die auf das Körpergewicht bezogene Elimination bei Kindern im Alter über 3 Jahre im Vergleich zu Erwachsenen ungefähr 50% höher liegt.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Die Pharmakokinetik von inhaliertem Budesonid, verabreicht in Form von Miflonide, wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Es wurde jedoch berichtet, dass die systemische Verfügbarkeit von Budesonid bei Patienten mit Leberzirrhose nach oraler Verabreichung 2,5-fach höher lag als in der Kontrollgruppe der gesunden Probanden. Es wurde berichtet, dass eine leichte Beeinträchtigung der Leberfunktion die systemische Exposition bei oraler Einnahme wenig beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Präklinische Daten aus wiederholten Dosis-Toxizitätsstudien sowie Studien zur Hautsensibilisierung, Mutagenität und Karzinogenität mit Budesonid zeigen keine spezifische Gefährdung von Menschen bei den vorgesehenen therapeutischen Dosen.
Corticosteroide, Budesonid eingeschlossen, lösten teratogene Effekte bei Tieren wie Gaumenspalten und Skelettmissbildungen aus. Ähnliche Folgen werden beim Menschen in therapeutischen Dosierungen als unwahrscheinlich angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Lactose-Monohydrat (enthält kleine Mengen an Milchproteinen).

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
PVC/PVDC/Aluminium-Blisterstreifen zu je 1x, 2x, 3x, 5x, 6x, 10x, 12x, 18x, 20x oder 50x 10 Kapseln mit oder auch ohne Inhalator.
PVC/PVDC/Aluminium-Blisterstreifen zu je 1x, 2x, 3x, 4x, 6x, 8x, 10x, 12x oder 20x 14 Kapseln mit oder auch ohne Inhalator.
PP Behälter mit PE Verschluss mit 60 oder 120 Kapseln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Es ist wichtig, den Patienten verständlich zu machen, dass die Gelatinekapsel in sehr seltenen Fällen brechen kann und kleine Gelatineteilchen nach der Inhalation in Mund oder Rachen gelangen können. Dem Patienten kann versichert werden, dass die Gelatine in der Mundhöhle aufweicht und geschluckt werden kann. Die Tendenz der Kapsel zu brechen kann durch nur einmaliges Anstechen der Kapsel verringert werden.

Die Kapsel sollte dem Blisterstreifen erst unmittelbar vor Gebrauch entnommen werden.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH, Wien

8. Zulassungsnummer

1–23242

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

6. Oktober 1999 / 24. Juli 2009

10. Stand der Information

September 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.