Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler

teva

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle mit 2 ml Suspension enthält 0,5 mg Budesonid (entsprechend 0,25 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension für einen Vernebler

Weiße bis gebrochen weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml wird bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren angewendet.

Asthma
Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml wird bei Asthma bei Patienten angewendet, bei denen die Anwendung von Druckgas- oder Pulverinhalatoren nicht zufriedenstellend wirkt oder ungeeignet ist.

Pseudokrupp
Sehr schwerer Pseudokrupp (Laryngitis subglottica), während der Behandlung im Krankenhaus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml* bei Kleinkindern im Alter von weniger als 6 Monaten ist bisher noch nicht nachgewiesen.

Es gibt im Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml* bei Kindern im Alter von weniger als 6 Monaten.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung/vor der Anwendung des Arzneimittels

***Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler* ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt. Teilweise verbrauchte, geöffnete oder beschädigte Ampullen dürfen nicht verwendet werden.**

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler ist mit einem geeigneten Vernebler zu verabreichen. Die Dosis, die der Patient erhält, hängt von der Geräteausstattung des jeweils verwendeten Verneblers ab. Die Verneblungszeit und die abgegebene Dosis hängen von der Durchflussrate, dem Volumen der Verneblerkammer und dem Füllvolumen ab. Am Gerät sollte ein Luftdurchsatz von 6–8 Liter pro Minute eingestellt werden. Bei den meisten Verneblern ist 2–4 ml ein geeignetes Füllvolumen.

Um das Risiko einer oropharyngealen Candida-Infektion möglichst gering zu halten, sollte der Patient nach der Inhalation den Mund mit Wasser ausspülen. Zudem ist der Patient/die Bezugsperson anzuhalten, nach Anwendung der Gesichtsmaske die Gesichtshaut mit Wasser zu waschen, um eine Reizung der Gesichtshaut zu vermeiden.

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler

teva

Asthma

Inhalatives Budesonid kann einen Ersatz oder eine erhebliche Reduktion der Dosis von oralen Glucocorticosteroiden bei erhaltener Asthmakontrolle ermöglichen. Zu Beginn einer Umstellung von oralen Steroiden auf inhalatives Budesonid sollten sich die Patienten in einer relativ stabilen Phase befinden. Zusammen mit der bisher angewendeten Dosis des oralen Steroids wird dann ca. 10 Tage lang eine hohe Dosis von inhalativem Budesonid verabreicht. Anschließend sollte die orale Dosis (z. B. um 2,5 mg Prednisolon oder das Äquivalent davon pro Monat) stufenweise auf das niedrigstmögliche Niveau reduziert werden. In vielen Fällen kann das orale Steroid vollständig durch inhalatives Budesonid ersetzt werden. Weitere Informationen zum Absetzen von Corticosteroiden siehe Abschnitt 4.4.

Einleitung der Therapie

Zu Beginn der Behandlung, während einer Zeit schwerer Asthmaanfälle und bei Verringerung oder Abbruch oraler Glucocorticosteroide gelten folgende Empfehlungen für die Dosis von *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml*:

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten) und Jugendliche über 12 Jahre: üblicherweise 0,5–2,0 mg einmal täglich. In schweren Fällen kann die Dosis weiter erhöht werden.

Kinder (6 Monate bis 12 Jahre): 0,25–1 mg einmal täglich. Bei Patienten unter Erhaltungstherapie mit oralen Steroiden kann eine höhere Anfangsdosis bis zu 2,0 mg täglich in Erwägung gezogen werden.

Kinder sollten *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml* unter Aufsicht eines Erwachsenen anwenden. Die Inhalation sollte in aufrechter Körperhaltung durchgeführt werden.

Erhaltungstherapie

Die Erhaltungsdosis sollte sich an den Erfordernissen des individuellen Patienten unter Berücksichtigung der Schwere der Krankheit und des klinischen Ansprechens des Patienten orientieren. Wenn der gewünschte Behandlungseffekt erzielt wurde, sollte die Erhaltungsdosis auf die niedrigste Dosis reduziert werden, die den Patienten noch beschwerdefrei hält.

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten und Jugendliche): 0,5–2,0 mg einmal täglich. In schweren Fällen kann die Dosis weiter erhöht werden.

Kinder (6 Monate bis 12 Jahre): 0,25–1,0 mg täglich.

Einmalgaben

Die einmal tägliche Anwendung kann im Falle eines leichten bis mäßiggradigen stabilen Asthma bronchiale bei Kindern und Erwachsenen in Betracht gezogen werden. Die Erhaltungsdosis sollte zwischen 0,25 mg und 1,0 mg *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml* täglich liegen. Eine einmal tägliche Anwendung kann sowohl bei Patienten begonnen werden, die keine Corticosteroidbehandlung erhalten, als auch bei gut eingestellten Patienten, die bereits Steroide inhalieren. Die Dosis kann entweder morgens oder abends inhaliert werden. Im Falle einer Verschlechterung des Asthma bronchiale sollte die Tagesdosis durch zweimal tägliche Anwendung der Dosis erhöht werden.

Pseudokrupp

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

Patienten unter Erhaltungstherapie mit oralen Glucocorticosteroiden

Unter Anwendung der *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler* ist es ggf. möglich, die Dosis eines oral eingenommenen Glucocorticosteroids vollständig zu ersetzen oder zu reduzieren und weiterhin die Kontrolle des Asthma bronchiale aufrecht zu erhalten. Weitere Angaben zum Abbruch von oralen Glucocorticosteroiden siehe Abschnitt 4.4.

Ist eine stärkere Wirkung der Behandlung erwünscht, wird angesichts des niedrigeren Risikos systemischer Nebenwirkungen vor allem bei Patienten ohne wesentliche Schleimsekretion in den Atemwegen eher eine höhere Dosis von *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml* empfohlen als eine Kombinationsbehandlung mit oralen Corticosteroiden.

Tabelle der empfohlenen Dosierung:

Dosis (mg)	*Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler* (0,5 mg/2 ml) (0,25 mg/ml) Volumen (ml)
0,25	1*
0,5	2
0,75	3
1,0	4
1,5	6
2,0	8

*Sollte mit Natriumchloridlösung 0,9 % auf ein Volumen von 2 ml verdünnt werden.

Teilung der Dosis und Mischbarkeit

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml kann mit Natrium-Chloridlösung 0,9 % und mit Lösungen zur Inhalation, die Terbutalin, Salbutamol, Natriumcromoglicat oder Ipratropiumbromid enthalten, gemischt werden.

Der Inhalt einer Einmaldosis-Ampulle kann zur Anpassung der Dosis geteilt werden. Dazu sollte die Hälfte des Ampulleninhalts in den Messbecher des Verneblers gegeben und mit dem gleichen Volumen Natriumchloridlösung 0,9 % gemischt werden. Zur genauen Dosierung ist die Ampulle mit einer 1-ml-Marke versehen; zur Entnahme wird eine Spritze mit Maßeinteilung empfohlen.

Hinweise zur Anwendung von *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml*

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler muss mit einem geeigneten Vernebler, beispielsweise einem Düsenvernebler, angewendet werden. Ein Beispiel für einen solchen Vernebler ist der Pari LC Jet Plus mit einem Pari-Master-Kompressor. Ultraschall-Vernebler sind nicht geeignet.
Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml muss mittels eines Düsen-Verneblers mit einem Mundstück oder einer Maske angewendet werden. Der Vernebler sollte an einen Luftkompressor mit entsprechendem Luftdurchsatz (6–8 l/min) angeschlossen werden, das Füllvolumen sollte 2–4 ml betragen.
Patienten müssen in die richtige Anwendung von *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml* eingewiesen werden. Kinder und deren Betreuer sollten zur Anwendung des Mundstücks anstelle der Gesichtsmaske aufgefordert und entsprechend eingewiesen werden.

Anwendungshinweise:

- Der Vernebler wird nach den Herstelleranweisungen für die Anwendung vorbereitet.
- Eine Ampulle wird durch Drehen und Ziehen aus dem gekennzeichneten Folienstreifen entnommen.
- Die Ampulle ist vorsichtig zu schwenken.
- Die Ampulle wird senkrecht gehalten und die Verschlusskappe abgeschraubt.
- Der Ampulleninhalt wird in den Verneblerbehälter gedrückt.
- *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler* ist eine Ampulle zur Einmalanwendung. Daher ist nicht verbrauchte Suspension nach jeder Anwendung zu entsorgen und die Verneblerkammer zu reinigen. Die Verneblerkammer und das Mundstück oder die Gesichtsmaske sind in warmem Wasser oder mit einem milden Detergens zu reinigen. Sie werden danach gut abgespült und zum Trocknen wird die Verneblerkammer an den Kompressor oder den Lufteinlass angeschlossen.
- Die Patienten sind anzuhalten, den Mund nach Inhalation der verordneten Dosis mit Wasser auszuspülen, um das Risiko einer oropharyngealen Candidose so gering wie möglich zu halten.
- Die Patienten sind anzuhalten, das Gesicht nach Anwendung der Gesichtsmaske mit Wasser zu waschen, um Irritationen der Gesichtshaut vorzubeugen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler

teva

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml ist nicht zur Behandlung der akuten Dyspnoe oder des Status asthmaticus angezeigt. Diese Zustände sollten mit kurzwirksamen b_2-Sympathomimetika oder anderen Bronchodilatatoren behandelt werden.

Nicht-steroidabhängige Patienten:

Üblicherweise wird ein Behandlungseffekt innerhalb von 10 Tagen erreicht. Bei Patienten mit sehr starker Schleimsekretion in den Bronchien kann anfangs eine kurze (etwa 2-wöchige) zusätzliche Behandlung mit oralen Corticosteroiden durchgeführt werden. Nach der Behandlung mit dem oralen Arzneimittel sollte eine Behandlung mit *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml* allein ausreichend sein.

Steroidabhängige Patienten:

Zur Umstellung von Patienten, die mit oralen Glucocorticosteroiden vorbehandelt sind, auf ein inhalatives Glucocorticosteroid, siehe Abschnitt 4.2.

Umgestellte Patienten mit eingeschränkter adrenocorticaler Funktion benötigen bei Stresszuständen wie z. B. Operationen, Infektionen oder zunehmenden Asthmaanfällen möglicherweise zusätzlich systemische Corticosteroide. Dies gilt ebenfalls für Patienten, die eine längerfristige Behandlung mit hohen Dosen inhalativer Corticosteroide erhalten haben. Sie können ebenfalls eine eingeschränkte adrenocorticale Funktion haben, welche zu einer klinisch signifikanten adrenalen Suppression führen kann, und benötigen daher in Zeiten von Stress ggf. eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden.

Während der Umstellung von einer oralen Therapie auf inhalatives *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml* ist die systemische corticosteroide Wirkung im Allgemeinen vermindert und es können daher allergische oder arthritische Symptome auftreten wie beispielsweise eine Rhinitis, ein Ekzem oder Muskel- und Gelenkschmerzen. Diese Erscheinungen sollten durch eine spezifische Behandlung therapiert werden. Sollte es in seltenen Fällen zu Symptomen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen kommen, besteht der Verdacht auf eine insgesamt zu geringe glucocorticosteroide Wirkung. In diesen Fällen ist gelegentlich eine zeitweilige Erhöhung der Dosis oraler Glucocorticosteroide erforderlich.

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann es zu paradoxen Bronchospasmen kommen, die sich in einer sofortigen Zunahme der Pfeifatmung nach Inhalation zeigen. Bei Auftreten einer schweren Reaktion ist die Behandlung neu zu bewerten und falls erforderlich eine alternative Therapie einzuleiten.

Tritt eine akute Episode einer Dyspnoe trotz einer gut überwachten Behandlung auf, sollte ein schnell wirksamer inhalativer Bronchodilatator angewendet und eine medizinische Neubewertung in Betracht gezogen werden. Falls die Asthmasymptome trotz maximaler Dosen inhalativer Corticosteroide nicht ausreichend kontrolliert werden, können Patienten in Kurzzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden behandelt werden. In solchen Fällen ist es notwendig, die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden in Kombination mit einer systemischen Behandlung fortzuführen.

Systemische Effekte können bei allen inhalativen Corticosteroiden besonders bei Anwendungen von hohen Dosen über einen längeren Zeitraum auftreten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten derartiger Effekte ist bei einer inhalativen Behandlung wesentlich geringer als bei oralen Corticosteroiden. Mögliche systemische Effekte schließen eine adrenale Suppression, eine Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, eine Verminderung der Knochendichte sowie Katarakt und Glaukom mit ein.

Daher ist es notwendig, die Dosis des inhalativen Corticosteroids auf die niedrigste Dosis einzustellen, die eine dauerhaft zuverlässige Kontrolle des Asthmas gewährleistet.

Sehstörung
Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml ist zur schnellen Linderung bei akuten Asthmaanfällen nicht angezeigt. In diesen Fällen ist die Anwendung eines kurzwirksamen inhalativen Bronchodilatators erforderlich. Falls die Anwendung eines kurzwirksamen Bronchodilatators unwirksam bleibt oder mehr Inhalationen als üblich erforderlich sind, ist ärztliche Hilfe zu suchen. In dieser Situation sollte die Notwendigkeit einer Intensivierung der regulären Therapie in Erwägung gezogen werden, z. B. die Anwendung höherer Dosen von inhalativem Budesonid oder die zusätzliche Gabe eines langwirksamen b-Agonisten oder ein Behandlungszyklus mit einem oralen Glucocorticosteroid.

Eine Leberfunktionsstörung beeinflusst die Elimination von Corticosteroiden. Dadurch kommt es zu einer reduzierten Eliminationsrate und zu einer Zunahme der systemischen Verfügbarkeit. Auf mögliche Nebenwirkungen ist zu achten.

In-vivo-Studien haben gezeigt, dass die orale Verabreichung von Ketoconazol und Itraconazol (bekannte Inhibitoren der CYP3A4-Aktivität in der Leber und der Darmschleimhaut) zu einem Anstieg der systemischen Wirkstoffkonzentration von Budesonid führt. Die gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol, HIV-Proteasehemmern oder anderen stark wirksamen CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, sollte das Zeitintervall zwischen der Anwendung interagierender Arzneimittel so lang wie möglich gewählt werden. Ebenso sollte eine Verminderung der Budesonid-Dosis in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit aktiver oder inaktiver Lungentuberkulose oder einer Pilz- oder Virusinfektion der Atemwege ist besondere Vorsicht geboten.

Die Verneblerkammer muss nach jeder Anwendung gereinigt werden. Die Verneblerkammer und das Mundstück oder die Gesichtsmaske sind in warmem Wasser oder mit einem milden Detergens zu reinigen. Sie werden danach gut abgespült und zum Trocknen wird die Verneblerkammer an den Kompressor oder den Lufteinlass angeschlossen.

Patienten sollten angehalten werden,

- den Mund nach jeder Inhalation sorgfältig auszuspülen, um das Risiko einer oralen Candidose und Heiserkeit so gering wie möglich zu halten;
- das Gesicht nach Anwendung der Gesichtsmaske zu waschen, um Irritationen der Gesichtshaut zu vermeiden.

Eine orale Candidose kann schnell durch die Behandlung mit einem lokalen Antimykotikum unter Kontrolle gebracht werden, ohne dass die Notwendigkeit besteht, die Behandlung mit *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml* abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss auf das Wachstum

Es wird empfohlen, die Größe von Kindern, die eine langfristige Behandlung mit inhalativen Corticosteroiden erhalten, regelmäßig zu überprüfen. Wenn sich das Wachstum verlangsamt, sollte die Therapie überdacht werden, mit dem Ziel, die Dosis des inhalativen Corticosteroids möglichst auf die niedrigste Dosis, die eine dauerhaft zuverlässige Kontrolle des Asthmas gewährleistet, zu reduzieren. Der Nutzen einer Corticosteroidtherapie und das mögliche Risiko hinsichtlich einer Wachstumssuppression muss sorgfältig abgewogen werden. Zusätzlich sollte in Erwägung gezogen werden, den Patienten an einen Kinderfacharzt für Atemwegserkrankungen zu überweisen.

Die Anwendung von *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus von Budesonid erfolgt vorwiegend über CYP3A4. Inhibitoren dieses Enzyms wie beispielsweise Ketoconazol, Itraconazol und HIV-Proteaseinhibitoren z.B. Ritonavir und Saquinavir können daher zu einem mehrfach höheren Anstieg der systemischen Wirkstoffkonzentration von Budesonid führen, siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2. Da für eine Dosisempfehlung keine Daten vorliegen, sollte die Kombination vermieden werden. Ist dies nicht möglich, sollte der Zeitraum zwischen den Behandlungen so lang wie möglich sein; und eine Senkung der Budesonid-Dosis könnte ebenfalls erwogen werden.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-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 Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Aufgrund der möglicherweise unterdrückten Funktion der Nebenniere könnte ein ACTH-Stimulationstest zur Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz falsche Ergebnisse zeigen (niedrige Werte).

Limitierte Daten über diese Interaktion von inhaliertem Budesonid in hoher Dosis weisen darauf hin, dass ein beträchtlicher Anstieg der Plasmaspiegel (im Durchschnitt auf das 4-fache) auftreten kann, wenn 200 mg Itraconazol einmal täglich gleichzeitig mit inhaliertem Budesonid (Einzeldosis von 1000 µg) verabreicht wird.

Bei Frauen, die auch mit Östrogenen und kontrazeptiven Steroiden behandelt wurden, wurden erhöhte Plasmakonzentrationen sowie verstärkte Wirkungen von Corticosteroiden beobachtet; es wurde jedoch keine Wirkung bei gleichzeitiger Einnahme von Budesonid und niedrig dosierten oralen Kombinationskontrazeptiva beobachtet.

Andere stark wirksame CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin und Clarithromycin können ebenfalls einen merklichen Anstieg der Budesonid-Konzentration im Plasma hervorrufen. Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin kann zu einem geringen, aber im Allgemeinen klinisch unbedeutenden Anstieg der Budesonid-Konzentration im Plasma führen.

Der suppressive Effekt auf die adrenale Funktion ist bei gleichzeitiger Anwendung von systemischen oder intranasalen Steroiden additiv.

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler

teva

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die meisten Ergebnisse von prospektiven, epidemiologischen Studien sowie weltweite Erfahrungen nach der Markteinführung konnten kein erhöhtes Risiko von unerwünschten Wirkungen auf den Fetus oder das Neugeborene nachweisen, wenn inhalatives Budesonid während der Schwangerschaft angewendet wird. Es ist sowohl für den Fetus als auch für die Mutter wichtig, dass während der Schwangerschaft eine angemessene Asthmabehandlung beibehalten wird. Wie bei anderen während der Schwangerschaft angewendeten Arzneimitteln sollte der Nutzen der Anwendung von Budesonid für die Mutter gegen das Risiko für den Feten abgewogen werden.

Stillzeit

Budesonid geht in die Muttermilch über. Bei Anwendung therapeutischer Dosen von Budesonid sind jedoch keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Budesonid 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 geschätzte tägliche Dosis des Säuglings 0,3 % der täglichen Dosis der Mutter. Die durchschnittliche Plasmakonzentration beim Säugling wurde auf 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

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Gelegentlich kann es unter inhalativen Glucocorticosteroiden zu Zeichen und Symptomen von systemischen Glucocorticosteroid-Nebenwirkungen kommen, die wahrscheinlich von der Dosis, der Dauer der Exposition, der aktuellen und früheren Corticosteroid-Exposition und von der individuellen Empfindlichkeit abhängen.

Unerwünschte Ereignisse sind nachstehend nach Systemorganklassen, Symptomen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥1/1000 bis < 1/100), selten (≥1/10.000 bis < 1/1000) und sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	**Symptome**	**Häufigkeit**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidose im Mund-Rachenraum	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Sofortige und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen* einschließlich Ausschlag, Kontaktdermatitis, Urtikaria, Angioödem und anaphylaktischen Reaktionen	Selten
Endokrine Erkrankungen	Anzeichen und Symptome systemischer Corticosteroidwirkungen einschließlich adrenaler Suppression und Wachstumsverzögerung**	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Angst, Depression Unruhe, Nervosität, Verhaltensstörungen (vorwiegend bei Kindern) Schlafstörungen, psychomotorische Hyperaktivität, Aggression	Gelegentlich Selten Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Katarakt, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4) Glaukom	Gelegentlich Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten, Rachenreizung Paradoxer Bronchospasmus, Dysphonie, Heiserkeit	Häufig Selten

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blutergüsse	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	Gelegentlich

* Siehe „Hautreizungen im Gesicht" im Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen" unten.

** Siehe unten, „Kinder und Jugendliche".

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Candidose im Mund-Rachenraum ist auf eine Arzneimitteldeposition zurückzuführen. Das Risiko kann vermindert werden, wenn Patienten angehalten werden, *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml* vor den Mahlzeiten anzuwenden und den Mund nach jeder Inhalation mit Wasser auszuspülen. In den meisten Fällen spricht die Candidose auf ein topisches Antimykotikum an, ohne dass die Behandlung mit inhalativem Budesonid unterbrochen werden muss.

Ein Husten kann verhindert werden, wenn ein β_2-Adrenozeptoragonist (z. B. Terbutalin) 5–10 Minuten vor der Anwendung von *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml* inhaliert wird.

Die Fähigkeit, auf Stresssituationen zu reagieren, kann vermindert sein (siehe Abschnitt 4.4).

In einigen Fällen, in denen ein Vernebler mit einer Gesichtsmaske verwendet wurde, kam es als Beispiel für eine Überempfindlichkeitsreaktion zu Hautreizungen im Gesicht. Zur Vermeidung von Reizungen sollte die Gesichtshaut nach dem Anwenden der Gesichtsmaske mit Wasser gewaschen werden.

In placebokontrollierten Studien wurde auch in der Placebogruppe gelegentlich über Katarakt berichtet.

Die Daten aus klinischen Studien mit 13.119 Patienten unter inhalativem Budesonid und 7.278 Patienten unter Placebo wurden gepoolt. Die Häufigkeit von Angst betrug 0,52 % unter inhalativem Budesonid und 0,65 % unter Placebo; die Häufigkeit von Depression lag bei 0,67 % unter inhalativem Budesonid und bei 1,15 % unter Placebo.

Bei Patienten mit neu diagnostizierter COPD, die eine Behandlung mit inhalativen Corticosteroiden beginnen, ist das Risiko für eine Pneumonie erhöht. Eine gewichtete Beurteilung von 8 gepoolten klinischen Studien mit 4.643 COPD-Patienten, die Budesonid erhielten, und 3.643 Patienten, die auf eine Behandlung ohne inhalative Corticosteroide randomisiert worden waren, ergab kein erhöhtes Risiko für eine Pneumonie. Die Ergebnisse der ersten 7 dieser 8 Studien wurden als Metaanalyse veröffentlicht.

Kinder und Jugendliche
Aufgrund des Risikos einer Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen sollte das Wachstum wie in Abschnitt 4.4 beschrieben überwacht werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler enthält 0,1 mg/ml Natriumedetat, das nachweislich bei Konzentrationen über 1,2 mg/ml eine Bronchokonstriktion verursacht.

Eine akute Überdosierung von Budesonid -sogar in sehr hohen Dosen - lässt normalerweise kein klinisches Problem erwarten.

Behandlung
Akute Überdosierung: Akute Maßnahmen müssen nicht getroffen werden. Die Behandlung mit Budesonid sollte mit der niedrigsten wirksamen Erhaltungsdosis fortgeführt werden. Die adrenocorticale Funktion wird sich innerhalb von 1–2 Tagen eigenständig wiederherstellen.

Chronische Überdosierung: Der Patient sollte wie ein Steroidabhängiger behandelt und auf eine geeignete Erhaltungsdosis mit einem systemischen Steroid (z. B. Prednisolon) umgestellt werden. Wenn der Zustand stabilisiert ist, sollte der Patient seine Behandlung mit der Inhalation von Budesonid in der empfohlenen Dosis fortführen.

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler

teva

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Glucocorticoide

ATC-Code: R03BA02

Budesonid ist ein Glucocorticosteroid mit hoher lokaler entzündungshemmender Wirkung; die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen und deren Schweregrad sind geringer als bei oralen Corticosteroiden.

Topische entzündungshemmende Wirkung

Der genaue Wirkungsmechanismus von Glucocorticosteroiden bei der Behandlung von Asthma ist nicht vollständig aufgeklärt. Den entzündungshemmenden Wirkungen wie beispielsweise der Hemmung der Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren und der Hemmung der zytokinvermittelten Immunantwort wird eine wesentliche Rolle zugeschrieben.

Eine klinische Studie mit Asthmapatienten, in der inhalatives und orales Budesonid in Dosierungen zur Erzielung einer vergleichbaren systemischen Bioverfügbarkeit verglichen wurden, belegte, dass inhalatives Budesonid im Vergleich zu oralem Budesonid eine statistisch signifikante Wirkung hatte. Der therapeutische Effekt herkömmlicher Dosen von inhalativem Budesonid kann daher hauptsächlich als direkte Wirkung auf die Atemwege erklärt werden.

In einer Provokationsstudie wurde gezeigt, dass eine vierwöchige Vorbehandlung mit Budesonid sowohl bei asthmatischen Sofort- als auch bei Spätreaktionen zu einer weniger starken Verengung der Bronchien führt.

Einsetzen der Wirkung

Nach Anwendung einer Einzeldosis von oral inhaliertem Budesonid mit einem Trockenpulverinhalator wird eine Verbesserung der Lungenfunktion innerhalb weniger Stunden erreicht. Nach therapeutischer Anwendung von oral inhaliertem Budesonid mit einem Trockenpulverinhalator wurde nachweislich eine Verbesserung der Lungenfunktion innerhalb von 2 Tagen nach Behandlungsbeginn erzielt, obwohl die Entfaltung der maximalen Wirkung bis zu 4 Wochen dauern kann.

Atemwegsreaktivität

Es konnte gezeigt werden, dass Budesonid die Atemwegsreaktivität auf Histamin und Methacholin bei hyperreaktiven Patienten vermindert.

Belastungsinduziertes Asthma

Die Behandlung mit inhalativem Budesonid wurde erfolgreich zur Verhinderung eines durch Belastung induzierten Asthmas angewendet.

Wachstum

Begrenzte Daten aus Langzeitstudien weisen darauf hin, dass die meisten mit inhalativem Budesonid behandelten Kinder und Jugendlichen letztlich die Zielgröße im Erwachsenenalter erreichen. Allerdings wurde anfangs eine kleine, aber vorübergehende Wachstumsverminderung (etwa 1 cm) beobachtet. Diese tritt gewöhnlich innerhalb des ersten Behandlungsjahres auf (siehe Abschnitt 4.4).

Einfluss auf die Plasmacortisolkonzentration

Studien an gesunden Probanden haben einen dosisabhängigen Einfluss auf die Plasma- und Urincortisolwerte gezeigt. Anhand des ACTH-Tests wurde gezeigt, dass Budesonid in den empfohlenen Dosierungen einen signifikant geringeren Einfluss auf die Nebennierenfunktion hat als Prednisolon 10 mg.

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit – Asthma

Die Wirksamkeit von *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler* wurde im Rahmen einer Vielzahl von Studien bewertet, und es wurde gezeigt, dass Budesonid sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bei ein- oder zweimal täglicher Anwendung zur prophylaktischen Behandlung von persistierendem Asthma wirksam ist.

Klinische Wirksamkeit – Krupp

Eine Reihe von Studien bei Kindern mit Krupp haben *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler* mit Placebo verglichen. Beispiele von repräsentativen Studien sind unten aufgeführt.

Wirksamkeit bei Kindern mit leichtem bis mittelschwerem Krupp

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 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 *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler* den Krupp-Symptomscore verbessert oder die Zeit des Krankenhausaufenthalts verkürzt. Es wurde eine initiale Dosis von Budesonid (2 mg) oder Placebo angewendet, gefolgt von entweder 1 mg Budesonid oder Placebo alle 12 Stunden. Budesonid 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 Krankenhausaufenthalt um 33 % verkürzt.

Wirksamkeit bei Kindern mit mittelschwerem bis schwerem Krupp

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie verglich die Wirksamkeit von *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler* 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 Budesonid oder Placebo alle 12 Stunden für maximal 36 Stunden oder bis sie aus dem Krankenhaus entlassen wurden. Der Gesamt-Krupp-Symptomscore wurde 0, 2, 6, 12, 24, 36 und 48 Stunden nach der initialen Gabe bewertet. Nach 2 Stunden zeigten der Wirkstoff 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 Budesonid erhielt, im Vergleich zu der Placebo-Gruppe statistisch signifikant verbessert. Diese Verbesserung gegenüber der Placebo-Gruppe war nach 12 und 24 Stunden ähnlich deutlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Erwachsenen beträgt die systemische Verfügbarkeit nach Anwendung von *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler* über einen Düsenvernebler ungefähr 15 % der abgemessenen Dosis und 40–70 % der an den Patienten abgegebenen Dosis. Ein Bruchteil des systemisch verfügbaren Wirkstoffs ist auf das verschluckte Arzneimittel zurückzuführen. 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 85–90 %.

Biotransformation

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

Elimination

Die Metaboliten von Budesonid 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 gesunden Erwachsenen hoch (ungefähr 1,2 l/min) und die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt nach i.v.-Dosierung durchschnittlich 2–3 Stunden.

Linearität

Bei klinisch relevanten Dosen ist die Kinetik von Budesonid dosisproportional.

In einer Studie bewirkte die gleichzeitige Verabreichung von 100 mg Ketoconazol zweimal täglich eine durchschnittliche Erhöhung der Plasmakonzentration von oralem Budesonid (Einzeldosis von 10 mg) um das 7,8-Fache. Zu inhaliertem Budesonid liegen keine diesbezüglichen Daten vor; ein ausgeprägter Anstieg der Plasmakonzentration ist aber vermutlich zu erwarten.

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 *Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler* über einen Düsenvernebler ungefähr 6 % von der abgemessenen Dosis und 26 % der an den Patienten abgegebenen Dosis. 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 Einmaldosis von 1 mg mittels Vernebler ist bei Kindern im Altern 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

Die akute Toxizität von Budesonid ist niedrig und entspricht in Hinblick auf Größenordnung und Art jener von anderen Glucocorticosteroiden, einschließlich Beclometasondipropionat und Fluocinolonacetonid.

Ergebnisse der Untersuchungen zur subakuten und chronischen Toxizität belegen, dass Budesonid im Vergleich zu anderen Glucocorticosteroiden weniger schwere oder ähnliche systemische Wirkungen hat, wie beispielsweise geringere Gewichtszunahme sowie Lymphgewebe- und Nebennierenrindenatrophie.

Die in einer Kanzerogenitätsstudie beobachtete erhöhte Inzidenz von zerebralen Gliomen bei männlichen Ratten konnte in einer Wiederholungsstudie nicht verifiziert werden, da bezüglich der Inzidenz von Gliomen kein Unterschied zwischen irgendeiner Gruppe unter aktiver Behandlung (Budesonid, Prednisolon, Triamcinolonacetonid) und den Kontrollgruppen bestand.

In der ursprünglichen Kanzerogenitätsstudie wurden bei männlichen Ratten Veränderungen der Leberwerte (hauptsächlich hepatozelluläre Neoplasmen) gefunden, und zwar sowohl unter Budesonid als auch nach Verabreichung der Referenz-Glucocorticosteroide. Diese Wirkungen sind höchstwahrscheinlich auf einen Rezeptoreffekt zurückzuführen und stellen somit einen Klasseneffekt dar.

Die klinische Datenlage lässt keine Hinweise dafür erkennen, dass Budesonid oder andere Glucocorticosteroide beim Menschen zerebrale Gliome oder primäre hepatozelluläre Neoplasmen induzieren.

In tierexperimentellen Reproduktionstoxizitätsstudien wurde gezeigt, dass Corticosteroide wie Budesonid Fehlbildungen hervorrufen (Gaumenspalten, Skelettmissbildungen). Diese tierexperimentellen Befunde scheinen aber in der empfohlenen Dosierung beim Menschen nicht relevant zu sein.

Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien haben auch erkennen lassen, dass ein Überschuss an pränatalen Glucocorticosteroiden mit einem erhöhten Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung und kardiovaskuläre Erkrankungen bei erwachsenen Tieren sowie für dauerhafte Veränderungen der Glucocorticoidrezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens bei Expositionen unterhalb des teratogenen Dosisbereichs einhergeht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph. Eur.)
Natriumchlorid
Polysorbat 80 [pflanzlich]
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler

teva

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch des Folienbeutels: 3 Monate
Nur zur einmaligen Anwendung. Unverbrauchte Lösung ist zu entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aufrecht lagern.
Nicht über 25 °C lagern. Die Ampulle in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Lagerungsbedingungen des angebrochenen Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.
Das Arzneimittel ist bis zum Anbruch steril.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosis-Ampulle aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE). Jede Ampulle enthält 2 ml Suspension. In einem Folienbeutel ist jeweils ein Streifen aus 5 miteinander verbundenen Ampullen verpackt. Die Beutel sind in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:
20, 40 oder 60 Ampullen zur einmaligen Anwendung.
Mehrfachpackungen mit 40 (2 Packungen mit 20) Ampullen zur einmaligen Anwendung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Larbex® Steri-Neb® 0,5 mg/2 ml kann mit einer 0,9%igen Natriumchloridlösung und mit Lösungen von Terbutalin, Salbutamol, Natriumcromoglicat oder Ipratropiumbromid gemischt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

70568.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. Dezember 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig