



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pulmelia 380 Mikrogramm/11 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Blisterpackung enthält als abgemessene Menge 400 Mikrogramm Budesonid und 12 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.), entsprechend einer abgebenen (inhalierten) Menge von 380 Mikrogramm Budesonid und 11 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 12,088 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 Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten in einer Kombination angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurz wirksamen Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind
- oder
- Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta<sub>2</sub>-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 (FEV<sub>1</sub>) < 70 % des vorhergesagten Normwertes (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgeschichte trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatoren (siehe auch Abschnitt 4.4).

**Hinweis:** Pulmelia 380 Mikrogramm/11 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 Disoskombinationen benötigt, die

nicht mit diesem Kombinationsarzneimittel zur Verfügung stehen, sollten geeignete Dosierungen eines Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten und/oder eines Kortikosteroids unter Verwendung separater Inhalatoren verordnet werden.

#### Empfohlene Dosierung:

##### Erwachsene (18 Jahre und älter):

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

Die Patienten sollten regelmäßig ärztlich untersucht werden, so dass eine optimale Dosierung von Pulmelia gewährleistet bleibt. Die Dosierung sollte so eingestellt werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird. 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.

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 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.

Pulmelia 380 Mikrogramm/11 Mikrogramm sollte nur für die Pulmelia-Erhaltungstherapie angewendet werden. Für das Therapie-Regime Erhaltungs- und Bedarfstherapie steht Pulmelia in niedrigeren Wirkstärken zur Verfügung (200 Mikrogramm/6 Mikrogramm/Inhalation und 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm/Inhalation).

#### COPD

##### Empfohlene Dosierung:

**Erwachsene:** zweimal täglich 1 Inhalation.

#### 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).

**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.

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

#### Dosierungshinweis

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).

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, einen Inhalator für den Notfall jederzeit griffbereit zu haben.

Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, ihre Pulmelia-Erhaltungsdosis wie verordnet anzuwenden, auch wenn keine Symptome auftreten.

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.

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

#### Verschlechterung der Erkrankung

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.

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 zunehmende Anwendung von Bronchodilatoren als Notfallmedikation lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen, was ein Überdenken der Asthmatherapie notwendig macht. 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 intensiviertere Therapie mit Kortikosteroiden notwendig ist, wie z. B. eine Behandlungsphase mit oralen Kortikosteroiden, oder, im Falle einer Infektion, eine Behandlung mit Antibiotika.

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

#### Umstellung von oraler Therapie

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.

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.

#### Sonstige Bestandteile

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.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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.

#### Vorsicht bei bestimmten Erkrankungen

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.

Hohe Dosierungen eines Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten können zu einer möglicherweise schweren Hypokaliämie führen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Beta<sub>2</sub>-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 Beta<sub>2</sub>-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 Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten sollten bei Diabetikern zusätzliche Kontrollen des Blutzuckerspiegels erwogen werden.

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.

#### Systemische Effekte

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-Syn-

drom, 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.

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.

#### Funktion der Nebennierenrinde

Eine Behandlung mit zusätzlichen systemischen Steroiden oder Budesonid zur Inhalation sollte nicht abrupt abgebrochen 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, Bewusstseinstörung, Krämpfe, Hypotonie und Hypoglykämie umfassen.

#### Paradoxe Bronchospasmus

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).

#### 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.

#### COPD-Population

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu Budesonid/Formoterol zu Patienten mit COPD mit einem FEV<sub>1</sub> > 50 % des vorhergesagten Normwertes vor Bronchodilatation und einem FEV<sub>1</sub> < 70 % des vorhergesagten Normwertes nach Bronchodilatation vor (siehe Abschnitt 5.1).

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).

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, Phentothiazinen, 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 Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika beeinträchtigen.

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

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

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

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

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 zur gleichzeitigen 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 Beta<sub>2</sub>-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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000).

Siehe Tabelle 1

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 Beta<sub>2</sub>-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

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 Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelkrämpfe



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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung von Formoterol sind die für Beta<sub>2</sub>-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.

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 Asthmaanfalle additiv wirken. Die entsprechenden Wirkmechanismen der beiden Substanzen werden im Folgenden besprochen.

##### **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 Beta<sub>2</sub>-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 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 Beta<sub>2</sub>-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 Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten (je nach Bedarf) behandelt wurden. In beiden Studien verbesserte sich die Lungenfunktion und die Therapie wurde im Vergleich zur entsprechenden Dosis von Budesonid allein gut vertragen.

##### **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 Studien waren ein FEV<sub>1</sub> < 50 % des vorhergesagten Normwertes vor Bronchodilatation. Der Medianwert der FEV<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> einer Behandlung mit Formoterol allein nicht überlegen.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In pharmakokinetischen Studien mit und ohne Aktivkohle Block wurde Pulmelia Elpenhale<sup>®</sup> 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 Elpenhale<sup>®</sup> zeigten eine mittlere Inhalationsdosis von 380 Mikrogramm/11 Mikrogramm für eine benannte Dosis von 400 Mikrogramm/12 Mikrogramm. Während der *in-vitro*-Studie wurde mit Hilfe des Elpenhale<sup>®</sup> 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 Elpenhale<sup>®</sup> 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 deformierte 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 Kindern und 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

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)

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

92233.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

04/09/2015

## 10. STAND DER INFORMATION

10/2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt