

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Budair® 200 Mikrogramm
Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß (abgegeben aus dem Ventilt) zu 56 mg enthält 200 Mikrogramm Budesonid. Dies entspricht einer aus dem Mundstück abgegebenen Menge von 184 Mikrogramm Budesonid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Inhalatives Glukokortikoid

Budair® wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Dauerbehandlung des persistierenden Asthma bronchiale.

Budair® wird angewendet bei Erwachsenen zur Verminderung der Häufigkeit und der Schwere von Exazerbationen und des Abbaus des allgemeinen Gesundheitszustands bei einer fortgeschrittenen chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), wenn das Ansprechen auf inhalative Glukokortikoide klinisch und/oder spirometrisch nachgewiesen werden konnte.

Hinweis:

Budair® ist nicht zur Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es ist notwendig, Budair® regelmäßig anzuwenden, um den vollen Therapieeffekt zu erreichen. Die Wirkung von Budair® setzt nach etwa 10 Tagen ein. Der volle Therapieeffekt wird nach 2–4 Wochen kontinuierlicher Behandlung erreicht.

Dosierung:

Die Tagesdosis sollte in 2 Gaben (morgens und abends) aufgeteilt werden.

In besonderen Fällen (mangelnde Wirksamkeit im Intervall) kann sie auf 3–4 Einzelgaben aufgeteilt werden. Bei manchen Patienten ist eine einmal tägliche Gabe möglich.

Asthma bronchiale

Die Dosis sollte sich an den Erfordernissen des einzelnen Patienten (z. B. Schweregrad der Erkrankung und Therapiephase) orientieren. Wenn ein Patient von einem anderen inhalativen Arzneimittel auf Budair® umgestellt wird, sollte die Behandlung individuell angepasst werden. Der vorher gegebene Wirkstoff, die Dosierung und die Applikationsart sollten berücksichtigt werden. In der Regel ist bei Kindern von 6 bis 12 Jahren eine Dosis von 200–400 Mikrogramm pro Tag ausreichend. Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren kommen in der Regel mit 400–800 Mikrogramm Budesonid pro Tag aus. Die Dosierung sollte zunächst so lange angepasst werden, bis eine gute Krankheitskontrolle erreicht ist. Nach Stabilisierung der

Symptome sollte dann auf die niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle der Erkrankung aufrechterhalten werden kann, eingestellt werden.

In der Regel sollte die Tageshöchstdosis bei Kindern unter 12 Jahren 800 Mikrogramm und bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen 1600 Mikrogramm Budesonid nicht überschreiten.

Tagesdosen oberhalb von 400 Mikrogramm bei Kindern bzw. 800 Mikrogramm bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen sollten nach Möglichkeit nicht längerfristig eingesetzt werden.

Die folgenden Dosierungsangaben können als Richtlinie gelten:

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene:
2 × täglich 1–2 Aerosolstöße, entsprechend 400–800 Mikrogramm Budesonid pro Tag.

Kinder 6 bis 12 Jahre:

2 × täglich 1 Aerosolstoß, entsprechend 400 Mikrogramm Budesonid pro Tag.

Kinder unter 6 Jahren:

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Hinweis

Bei Kindern, die Schwierigkeiten mit der Koordinierung des Inhalationsmanövers haben, bei Patienten mit hohem Bedarf an Budair® und bei älteren Patienten wird der Einsatz einer Inhalierhilfe (Spacer) dringend empfohlen.

Der Jetspace wurde in einer klinischen Prüfung bei Kindern und Erwachsenen zusammen mit Budair® getestet. Die oben genannten Dosierungsempfehlungen beziehen sich auch auf die Inhalation mit dieser Inhalierhilfe. Aufgrund der klinischen Daten erscheinen aber eine regelmäßige klinische Kontrolle und gegebenenfalls eine Dosisanpassung ratsam (siehe Abschnitt 5.1).

Folgende Inhalierhilfen passen auf das Mundstück von Budair®: AeroChamber®, Vortex®, Babyhaler®, Volumatic® sowie der Watchhaler®. Eine klinische Prüfung wurde mit diesen Inhalierhilfen nicht durchgeführt. Die Dosierungsempfehlungen beziehen sich daher auf die Inhalation ohne diese Inhalierhilfen. Bitte beachten Sie, dass bei Verwendung von Budair® zusammen mit einer dieser Inhalierhilfen unter Umständen die Dosis angepasst werden muss.

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Sofern eine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, sollte die Dosis sich nach den Erfordernissen des einzelnen Patienten (z. B. Schweregrad der Erkrankung) richten.

Bei Patienten mit hohem Bedarf an Budesonid und bei älteren Patienten wird der Einsatz einer Inhalierhilfe (Spacer) dringend empfohlen.

Mit dem Jetspace wurde keine klinische Prüfung in diesem Anwendungsgebiet durchgeführt.

Folgende Inhalierhilfen passen auf das Mundstück von Budair®: AeroChamber®, Vortex®, Babyhaler®, Volumatic® sowie der

Watchhaler®. Mit keiner dieser Inhalierhilfen wurde eine klinische Prüfung in diesem Anwendungsgebiet durchgeführt. Die Dosierungsempfehlungen beziehen sich daher auf die Inhalation ohne Inhalierhilfen.

Bitte beachten Sie, dass bei Verwendung von Budair® zusammen mit dem Jetspace oder einer anderen Inhalierhilfe unter Umständen die Dosis angepasst werden muss.

Die folgenden Dosierungsangaben können als Richtlinie gelten:

In der Regel sollte die Tageshöchstdosis bei Erwachsenen 1600 Mikrogramm Budesonid nicht überschreiten. Tagesdosen oberhalb von 800 Mikrogramm sollten nach Möglichkeit nicht längerfristig eingesetzt werden.

Erwachsene:

2 × täglich 1–2 Aerosolstöße, entsprechend 400–800 Mikrogramm Budesonid pro Tag.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:

Es liegen keine Daten vor.

Hinweise

Patienten, die nicht mit Glukokortikoiden vorbehandelt wurden:

Der therapeutische Effekt von Budesonid tritt in der Regel etwa 10 Tage nach Therapiebeginn ein. Für Patienten mit starker Bronchialsekretion, welche die Aufnahme des Wirkstoffs über die Schleimhaut beeinträchtigt, wird allerdings eine kurzfristige Begleittherapie (ungefähr zwei Wochen) mit oralen Glukokortikoiden empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 *Hinweise für nicht mit Glukokortikoiden vorbehandelte Patienten*).

Patienten, die mit oralen Glukokortikoiden vorbehandelt wurden:

Die Umstellung auf eine inhalative Therapie mit Budesonid sollte begonnen werden, wenn der Patient kontrolliert ist. Zunächst sollte Budesonid über etwa 10 Tage gemeinsam mit dem oralen Glukokortikoid angewendet werden. Danach sollte das orale Glukokortikoid schrittweise auf die niedrigstmögliche Dosis reduziert werden, bei der gemeinsam mit Budesonid eine stabile Krankheitskontrolle erreicht wird (siehe Abschnitt 4.4. *Hinweise für die Umstellung einer systemischen auf eine inhalative Glukokortikoidtherapie*).

Art der Anwendung

Budair® darf nur zur Inhalation verwendet werden.

Der Patient sollte durch einen Arzt oder Apotheker in die Handhabung von Budair® eingewiesen werden. Kinder sollten unter der Aufsicht eines Erwachsenen inhalieren.

Budair® sollte regelmäßig in den empfohlenen Zeitabständen eingesetzt werden. Nach der Stabilisierung der Krankheitssymptome sollte die tägliche Dosis von Budair® bis zur niedrigstmöglichen Erhaltungsdosis reduziert werden. Grundsätzlich ist Budair® ein Arzneimittel zur Langzeitbehandlung.

Um das Risiko einer oropharyngealen Candida-Infektion zu verringern, sollten nach der Inhalation der Mund ausgespült oder die Zähne geputzt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Anwendung von Budair® siehe Abschnitt 6.6.

Budair® 200 Mikrogramm



4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Budair® ist nicht geeignet zur Behandlung der akuten Dyspnoe oder des Status asthmaticus. Hierzu sollten schnell wirkende β -Sympathomimetika oder vergleichbare Medikamente zur Anwendung kommen.

Budair® sollte regelmäßig für die vom Arzt verordnete Dauer in der verschriebenen Dosierung angewendet werden. Die Therapie sollte nicht abrupt beendet werden.

Bei der Behandlung mit hohen Dosen, insbesondere bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung, kann eine klinisch relevante Funktionsminderung der Nebennierenrinde mit einer verminderten Produktion bzw. einer bei gesteigertem Bedarf (Stresssituationen) nicht mehr ausreichend steigerbaren Produktion körpereigener Glukokortikoide auftreten. In solchen Fällen sollte in Stresssituationen oder Notfällen (z.B. schwere Infektionen und Verletzungen, vor Operationen) eine vorübergehende zusätzliche Glukokortikoidgabe zum Ausgleich der verminderten natürlichen Glukokortikoidproduktion erwogen werden.

Patienten, die hohe Dosen erhalten, sollten engmaschig kontrolliert und ihre Dosis gegebenenfalls schrittweise reduziert werden. Auch eine Überwachung der adrenalen Funktionsreserve kann notwendig sein.

Wie bei jeder Inhalationstherapie kann durch die Anwendung von Budair® ein paradoxer Bronchospasmus ausgelöst werden, der sich mit Symptomen wie Atemnot und Giesen direkt nach der Inhalation äußert. In diesem Fall sollte sofort ein Bronchodilatator mit schnellem Wirkungseintritt angewendet und die Behandlung mit Budair® unverzüglich abgebrochen sowie der Patient untersucht und gegebenenfalls auf eine andere Therapie umgestellt werden.

Wenn trotz einer gut kontrollierten Erkrankung akute Atemnot auftritt, sollte ein schnellwirksamer inhalativer Bronchodilatator angewendet und eine erneute medizinische Beurteilung des Patienten in Erwägung gezogen werden.

Falls die Erkrankung auch mit hohen Dosen von Budesonid nicht kontrolliert werden kann, ist eventuell die kurzzeitige Gabe systemischer Glukokortikoide notwendig. Die inhalative Behandlung sollte währenddessen weitergeführt werden.

Inhalativ anzuwendende Glukokortikoide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Solche Reaktionen treten deutlich seltener auf als bei oraler Glukokortikoidgabe. Mögliche systemische Effekte beinhalten: das Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, die adrenale Suppression, die Verminderung der Knochendichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen, Katarakt und Glaukom sowie seltener auch eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließ-

lich psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggression (vor allem bei Kindern). Deshalb ist es wichtig, dass die niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle der Erkrankung aufrechterhalten werden kann, verabreicht wird.

Während der Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden kann eine orale Candidose auftreten. Um das Risiko einer solchen oropharyngealen Candida-Infektion zu verringern, sollten nach der Inhalation der Mund ausgespült oder die Zähne geputzt werden.

Gegebenenfalls kann eine antimykotische Therapie der Candidose sowie in einigen Fällen eine Unterbrechung der Therapie mit Budair® erforderlich sein (siehe auch Abschnitt 4.2).

Bei einer durch eine bakterielle Infektion verursachten Exazerbation sollte ein geeignetes Antibiotikum verabreicht werden. Möglicherweise benötigt der Patient in diesem Fall eine erhöhte Dosis Budair® und eine kurzfristige Gabe oraler Glukokortikoide. Ein schnellwirksamer inhalativer Bronchodilatator sollte als Notfallmedikation für die Linderung akuter Atemnotsymptome angewendet werden.

Besondere Aufmerksamkeit ist erforderlich bei Patienten mit aktiver oder ruhender Lungentuberkulose sowie Patienten mit mykotischen oder viralen Atemwegsinfektionen.

Im Fall von gastrointestinalen Ulcera ist eine strenge medizinische Überwachung während der gesamten Therapie ratsam.

Bei Patienten mit übermäßiger Schleimsekretion im Respirationstrakt kann eine kurzfristige Therapie mit oralen Glukokortikoiden notwendig sein.

Bei reduzierter Leberfunktion kann die Metabolisierung von Budesonid verzögert sein, was zu erhöhten Plasmaspiegeln führen kann. Mögliche systemische Nebenwirkungen sind zu beachten. Bei diesen Patienten sollte die Funktion der HPA-Achse in regelmäßigen Intervallen kontrolliert werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol oder Itraconazol, HIV-Proteaseinhibitoren oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der zeitliche Abstand zwischen den Behandlungen so groß wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, das Wachstum von Kindern, die eine Langzeittherapie mit inhalativ anzuwendenden Glukokortikoiden erhalten, regelmäßig zu kontrollieren. Bei Wachstumsverzögerungen sollte die Therapie überdacht werden, mit dem Ziel, die Dosis des inhalativ anzuwendenden Glukokortikoids auf die niedrigste Dosis zu verringern, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann. Außerdem sollte eine Überweisung des Patienten zu einem Kinder-Pneumologen in Erwägung gezogen werden.

Bei jungen Patienten, die über einen längeren Zeitraum (mehrere Monate oder Jahre) mit höheren Dosen als empfohlen (über 1000 Mikrogramm/Tag) behandelt wurden,

traten in sehr seltenen Fällen akute adrenale Krisen auf. Die Symptome der Nebenniereninsuffizienz sind zunächst unspezifisch und schließen Anorexia, abdominale Schmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen ein; zu den spezifischen Symptomen, die unter inhalativen Glukokortikoiden auftreten können, gehören auch Hypoglykämie mit Bewusstseinsstörungen und/oder Krämpfe. Situationen, die möglicherweise eine adrenale Krise auslösen können, sind: Traumata, Operationen, Infektionen und schnelle Dosisreduktion.

Sonstige Hinweise

Hinweise für nicht mit Glukokortikoiden vorbehandelte Patienten

Bei Patienten, die zuvor keine oder nur gelegentlich eine kurz andauernde Glukokortikoidbehandlung erhalten haben, sollte die vorschriftsmäßige, regelmäßige Anwendung von Budair® nach ca. 10 Tagen zu einer Verbesserung der Atmung führen. Starke Verschleimung und entzündliche Veränderungen können allerdings die Bronchien so weit verstopfen, dass Budesonid lokal nicht voll wirksam werden kann. In diesen Fällen sollte die Einleitung der Therapie mit systemischen Glukokortikoiden (beginnend mit 40–60 mg Prednisonäquivalent pro Tag) ergänzt werden. Die Inhalationen werden auch nach schrittweisem Abbau der systemischen Glukokortikoidgabe fortgesetzt.

Hinweise für die Umstellung einer systemischen auf eine inhalative Glukokortikoidtherapie

Patienten, die systemisch mit Glukokortikoiden behandelt werden, sollten bei vollständiger Kontrolle der Beschwerden auf eine inhalative Therapie mit Budair® umgestellt werden. Bei Patienten, die über längere Zeit systemische Glukokortikoide erhalten haben, ist die Nebennierenrindenfunktion für gewöhnlich eingeschränkt. Daher muss die systemische Glukokortikoidgabe allmählich beendet werden. Zunächst sollte eine hohe Dosis an Budesonid als zweimal tägliche Gabe verabreicht werden. Nach etwa 10 Tagen kann mit der Reduzierung der systemisch verabreichten Glukokortikoide auf die niedrigst-mögliche Dosierung begonnen werden (z.B. Reduktion um 2,5 mg Prednisonäquivalent pro 1–2 Wochen). Ein vollständiger Ersatz der systemischen Glukokortikoide durch inhalative Glukokortikoide kann möglich sein.

Die Erholung der Nebennierenrindenfunktion nach dem Absetzen der systemischen Glukokortikoide kann einen längeren Zeitraum in Anspruch nehmen. Daher bleibt das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion bei den Patienten, die von einer systemischen Glukokortikoidtherapie auf Budair® umgestellt werden, auch für einen längeren Zeitraum bestehen. Unter diesen Umständen sollte die Funktion der HPA-Achse regelmäßig kontrolliert werden.

Kommt es innerhalb der ersten Monate nach Umstellung von der systemischen Glukokortikoidgabe auf die Inhalationsbehandlung zu besonderen Stresssituationen oder Notfällen (z.B. schwere Infektionen, Verletzungen, Operationen), kann eine erneute systemi-

sche Gabe von Glukokortikoiden notwendig werden, da aufgrund einer noch bestehenden Nebennierenrindeninsuffizienz die körpereigene Kortisolproduktion nicht ausreichend ist.

Nach Umstellung auf inhalative Glukokortikoide können Symptome auftreten, die durch die vorhergehende systemische Gabe von Glukokortikoiden unterdrückt waren. Hierzu gehören z. B. allergische Rhinitis, allergisches Ekzem, Kopfschmerzen, rheumatoide Beschwerden, Muskel- und Gliederschmerzen und selten Übelkeit und Erbrechen. Diese Symptome sollten mit geeigneten Arzneimitteln zusätzlich behandelt werden.

Dies gilt auch für Patienten, die über längere Zeit hohe Dosen inhalativer Glukokortikoide erhalten haben.

Manche Patienten leiden während der Umstellung unter unspezifischen Entzugssymptomen, obwohl sich ihre Lungenfunktion stabilisiert oder sogar verbessert hat. Diese Patienten sollten dazu angehalten werden, die Reduzierung des systemischen Glukokortikoids fortzusetzen, außer wenn klinische Zeichen, z. B. einer Nebennierenrindeninsuffizienz, dem entgegenstehen.

Dieses Produkt enthält eine geringe Menge Ethanol (weniger als 10 mg pro Dosis) und Glycerol. Diese Mengen sind vernachlässigbar und stellen bei therapeutischen Dosierungen des Medikaments für den Patienten kein Risiko dar.

Die Anwendung von Budair® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Budair® kann die Wirksamkeit von β_2 -Sympathomimetika zur Inhalation verstärken.

Bei Patienten, die mit systemischen Glukokortikoiden behandelt werden, sollte eine Umstellung auf Budair® schrittweise erfolgen. Nach Stabilisierung des Patienten wird Budair® der Therapie hinzugefügt und die Dosis des systemischen Glukokortikoids wird stufenweise reduziert, während der Allgemeinzustand des Patienten regelmäßig überprüft wird. Dies ist aufgrund der langsamen Reaktivierung der Nebennierenfunktion notwendig, die durch die Anwendung systemischer Glukokortikoide über einen längeren Zeitraum eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 4.2).

Die Metabolisierung von Budesonid wird durch Inhibitoren des Cytochrom-P450-3A4-Systems (u. a. Ketoconazol, Itraconazol, Clotrimazol, Ritonavir, Ciclosporin, Ethinylestradiol und Troleandomycin) gehemmt, wodurch es zu einem Anstieg der systemischen Budesonidexposition auf ein Vielfaches kommen kann (siehe Abschnitt 4.4). Dies hat eine geringe klinische Bedeutung bei einer Kurzzeitbehandlung (1–2 Wochen), sollte aber bei Langzeitbehandlungen beachtet werden.

Da keine Daten vorliegen, die eine konkrete Dosierungsempfehlung ermöglichen, sollte die Kombination vermieden werden. Wenn

dies nicht möglich ist, sollte der zeitliche Abstand zwischen der Anwendung von Budesonid und den oben genannten Substanzen so groß wie möglich sein. Eine Reduktion der Budesonid-Dosis könnte ebenfalls erwogen werden.

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass bei gleichzeitiger Gabe von hoch dosiertem inhalativem Budesonid (Einzeldosis 1000 Mikrogramm) mit Itraconazol (200 mg einmal täglich) deutlich (im Durchschnitt vierfach) erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können.

Erhöhte Plasmakonzentrationen und verstärkte Effekte von Glukokortikoiden wurden bei Frauen beobachtet, die mit Östrogenen und kontrazeptiven Steroiden behandelt werden. Allerdings wurde kein Effekt bei der gleichzeitigen Applikation von Budesonid und niedrig dosierten kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet.

Da die Nebennierenrindenfunktion eingeschränkt sein kann, kann ein ACTH-Stimulationstest zur Diagnose der Hypophyseninsuffizienz falsche Ergebnisse anzeigen (niedrige Werte).

Das Produkt enthält eine geringe Menge Ethanol. Für besonders sensible Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, besteht ein theoretisches Potenzial für Interaktionen mit Disulfiram oder Metronidazol.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Ergebnisse tierexperimenteller Studien zeigten, dass Glukokortikoide Missbildungen verursachen können. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass dies bei Gebrauch von Budesonid in üblichen Dosierungen für Menschen relevant ist.

Die Ergebnisse aus einer großen prospektiven epidemiologischen Studie und aus weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung weisen darauf hin, dass inhaliertes Budesonid während der Schwangerschaft keine nachteiligen Wirkungen für die Gesundheit des Fötus/des Neugeborenen hat.

Wie für andere Arzneimittel erfordert die Anwendung von Budesonid während der Schwangerschaft eine Abwägung des Nutzens für die Mutter und der Risiken für den Fötus.

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis von Budair® angewendet werden, die zur adäquaten Krankheitskontrolle benötigt wird.

Stillzeit

Budesonid wird in die Muttermilch sezerniert. Bei Anwendung therapeutischer Dosen von Budesonid sind jedoch keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Budair® kann während der Stillzeit angewendet werden.

Eine Erhaltungstherapie mit inhalativem Budesonid (200 oder 400 Mikrogramm zweimal täglich) bei stillenden Frauen mit Asthma resultiert in einer vernachlässigbaren systemischen Budesonid-Exposition der gestillten Säuglinge.

In einer pharmakokinetischen Studie betrug die geschätzte tägliche Dosis für den Säugling 0,3 % der täglichen maternalen Dosis bei beiden Dosierungen und die durchschnittliche Plasmakonzentration bei Säuglingen wurde unter der Annahme einer vollständigen oralen Bioverfügbarkeit im Säugling auf 1/600stel der im mütterlichen Plasma beobachteten Konzentration geschätzt. Alle in den Plasmaproben der Säuglinge gefundenen Budesonid-Konzentrationen lagen unter der Bestimmungsgrenze.

Basierend auf Daten zu inhaliertem Budesonid und der Tatsache, dass Budesonid lineare pharmakokinetische Eigenschaften innerhalb der therapeutischen Dosierungsintervalle nach nasaler, inhalativer, oraler und rektaler Verabreichung von therapeutischen Budesonid-Dosen aufweist, kann man davon ausgehen, dass die Exposition des gestillten Kindes gering ist.

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

Budair® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Folgende Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit Budair® auftreten:

Organklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Oropharyngeale Candidiasis	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Sofortige und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive anaphylaktischer Schock, Hautausschlag, Kontaktdermatitis, Urtikaria und Angioödem	Selten
Endokrine Erkrankungen	Hypo- und Hyperkortizismus, Anzeichen und Symptome von systemischen kortikoiden Effekten, inklusive adrenale Suppression und Wachstumsverzögerungen	Selten

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Organklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Augenerkrankungen	Katarakt, Glaukom	Häufigkeit nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Verstimmungen, Depression, psychotische Störungen, Psychosen, Verhaltensauffälligkeiten (vorwiegend bei Kindern), Ruhelosigkeit, Nervosität	Selten
	Psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Aggressivität, Ängstlichkeit	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Heiserkeit, Husten, Irritationen des Mund- und Rachenraums	Häufig
	Bronchospasmen	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blutergüsse, Pruritus, Erythem, Hautatrophie	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksstörungen	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Dysphagie	Häufig
	Übelkeit, Glossalgie, Stomatitis, Mundtrockenheit	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reizbarkeit	Selten
Untersuchungen	Minderung der Knochendichte	Sehr selten

Es besteht ein erhöhtes Pneumonierisiko für Patienten mit einer neu diagnostizierten chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) nach Beginn der Therapie mit Glukokortikoiden.

Allerdings hat eine gewichtete Datenerhebung von acht zusammengefassten klinischen Studien mit 4643 COPD-Patienten mit Budesonid-Therapie und 3643 Patienten, die eine nicht inhalative Glukokortikoidbehandlung erhielten, kein erhöhtes Pneumonierisiko gezeigt. Die Ergebnisse der ersten sieben von acht Studien wurden als Metaanalyse veröffentlicht.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund des Risikos von Wachstumsverzögerungen wird empfohlen, das Wachstum von Kindern, die eine Langzeittherapie mit inhalativ anzuwendenden Glukokortikoiden erhalten, regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

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

4.9 Überdosierung

Bei akuter Überdosierung mit Budair®, selbst mit übermäßig hohen Dosierungen,

ist kein klinisches Problem zu erwarten. Die akute Toxizität von Budesonid ist gering. Bei chronischer Überdosierung können systemische Glukokortikoideffekte, wie z. B. eine erhöhte Infektanfälligkeit, ein Hyperkortizismus und eine Nebennierenrindeninsuffizienz, auftreten. Außerdem kann es zu einer Atrophie der Nebennierenrinde kommen und deren Stressanpassungsfähigkeit kann beeinträchtigt sein.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Bei akuter Überdosierung ist grundsätzlich keine spezielle Notfallbehandlung erforderlich. Die Inhalationsbehandlung sollte in der vorgeschriebenen Dosierung fortgesetzt werden. Die Nebennierenrindenfunktion erholt sich innerhalb weniger Tage. In Stresssituationen kann eine „Kortikoidschutzbehandlung“ (z. B. hoch dosierte Gabe von Hydrocortison) erforderlich sein. Bei einer chronischen Überdosierung kann eine Nebennierenrindenatrophie auftreten. Diese Patienten sind glukokortikoidabhängig und müssen bis zur Stabilisierung des Zustandes auf die entsprechende Erhaltungsdosis eines systemischen Glukokortikoids eingestellt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glukokortikoid zur Inhalation/Antiasthmikum
ATC-Code: R03 BA02
Topisches Glukokortikoid

Budesonid ist ein synthetisches, nicht halogeniertes Glukokortikoid zum ausschließlich inhalativen Gebrauch. Nach oraler Inhalation hat es bei empfohlener Dosierung einen lokalen, entzündungshemmenden Effekt auf die Bronchialschleimhaut. Systemische Effekte oder eine inhibierende Aktivität der

adrenokortikalen Funktion sind nicht zu erwarten.

Der Wirkungsmechanismus der Glukokortikoide ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Glukokortikoide wirken sowohl auf T-Zellen, Eosinophile, Neutrophile und Makrophagen als auch auf Mastzellen. Wichtige antientzündliche Effekte sind zum Beispiel die Hemmung der Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und der Zytokin-vermittelten Immunantwort. Klinisch macht sich dieser Effekt z. B. durch eine Reduktion krankheitsbezogener Symptome (z. B. Atemnot) bemerkbar. Die Hyperreagibilität des Bronchialsystems auf exogene Reize und die Hypersekretion sowie das Auftreten von Bronchospasmen werden reduziert. Budesonid vermindert die Hyperreaktivität nach Stimulation mit Histamin oder Methacholin. Die Affinität von Budesonid zum Glukokortikoidrezeptor ist etwa 15-mal stärker als die von Prednisolon.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Budair® bei Kindern unter 6 Jahren liegen keine doppelblinden, kontrollierten, randomisierten klinischen Studien vor. In einer retrospektiven Fallberichtssammlung von 599 Patienten im Alter von 0,5 bis 18 Jahren war die Wirksamkeit und Sicherheit in der Gruppe der unter 6-Jährigen (n = 379) mit der in der Gruppe der über 6-Jährigen (n = 220) vergleichbar.

Einsatz mit Inhalierhilfe: In einer vergleichenden Untersuchung zum Einsatz von Budair® mit und ohne Jetspacer wurde die Nichtunterlegenheitsgrenze von 25 L/min im Hinblick auf den primären Zielparame-ter morgendliche PEF zuungunsten der Therapie mit Jetspacer knapp verfehlt. Andere wichtige Parameter zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Eine regelmäßige klinische Kontrolle und gegebenenfalls eine Dosisanpassung wird angeraten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Budesonid wird als Mischung der zwei Epimere (22R und 22S) bereitgestellt. Glukokortikoidrezeptor-Affinitäts-Studien zeigen, dass die intrinsische Aktivität des 22R-Epimers doppelt so hoch ist wie die des 22S-Epimers. Die zwei Epimere wandeln sich nicht ineinander um.

Resorption

Budesonid ist ein moderat lipophiler Arzneistoff mit einer hohen Affinität zu Glukokortikoid-Rezeptoren, der schnell über die Schleimhaut der Atemwege resorbiert wird. Etwa 20 min nach Applikation durch Inhalation kommt es zur Veresterung von Budesonid mit intrazellulären Fettsäuren. Dieser Prozess ist reversibel und ermöglicht daher eine verlängerte lokale antiinflammatorische Aktivität in den Atemwegen. Etwa 15–20 % des inhalierten Budesonids gelangen in die Lunge. Der Rest setzt sich im Mund-Nasen-Rachenraum ab und wird zum großen Teil verschluckt.

Die Menge des systemisch resorbierten Wirkstoffs variiert zwischen 10 und 30 % und wird rasch und weitgehend hepatisch in Metaboliten geringer Aktivität umgewandelt. Maximale Plasmaspiegel treten ca. 30 Minuten nach Inhalation auf.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Budesonid bei Erwachsenen beträgt etwa 3 L/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt 88 %.

Biotransformation

Der verschluckte Anteil unterliegt einem hohen First-Pass-Effekt in der Leber. Budesonid wird im Wesentlichen durch Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt. Die hauptsächlichen Metaboliten sind 6β-Hydroxybudesonid und 16α-Hydroxyprednisolon, welche in-vitro deutlich weniger pharmakologisch aktiv (< 1 % der aktiven Ausgangssubstanz) sind. Damit sind die systemische Bioverfügbarkeit und Toxizität begrenzt. Eine vernachlässigbare metabolische Inaktivierung wurde in humanen Lungen- und Serumproben beobachtet.

Elimination

Budesonid wird über den Urin und die Fäzes als konjugierte und unkonjugierte Metabolite ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Erwachsenen ca. 2,8 h und liegt bei Kindern deutlich niedriger (ca. 1,5 h).

Besondere Patientengruppen

Die Exposition mit Budesonid könnte bei Patienten mit Lebererkrankungen erhöht sein.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern ist die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma deutlich geringer als bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Budesonid wurde bei verschiedenen Applikationsarten bei Ratten und Mäusen untersucht. Die folgende Tabelle gibt die Ergebnisse wieder.

Spezies	Applikationsart	LD ₅₀ (mg/kg)
Maus	Oral	> 800
Ratte	Subkutan	20
Ratte	Oral	400

Subakute und chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

In einer Kanzerogenitätsstudie wurde eine erhöhte Inzidenz von Gliomen im Gehirn männlicher Ratten gefunden, die in einer Wiederholungsstudie nicht verifiziert werden konnte. In dieser Studie unterschied sich die Inzidenz der mit Verum behandelten Gruppen (Budesonid, Prednisolon, Triamcinolon-acetonid) und der Kontrollgruppe nicht.

Leberveränderungen (vornehmlich hepatzelluläre Neoplasmen), die sowohl in der ersten Kanzerogenitätsstudie als auch in

der Wiederholungsstudie für Budesonid gefunden wurden, traten in gleichem Maße auch bei den Referenzglukokortikoiden auf. Diese Effekte sind höchstwahrscheinlich als Rezeptoreffekt zu interpretieren und stellen somit einen Klasseneffekt dar.

Reproduktionstoxizität

Glukokortikoide zeigten in Tierversuchen teratogene Aktivitäten (z. B. Gaumenspalte, skelettale Anomalien). Die klinische Relevanz dieser Eigenschaften ist bisher nicht geklärt. Budesonid zeigte bei Nagern nach subkutaner Gabe die bereits von anderen Glukokortikoiden bekannten Veränderungen; diese waren bei Budesonid im Vergleich zu anderen topischen Glukokortikoiden jedoch oft weniger ausgeprägt. Das Auftreten ähnlicher Effekte wird für den Menschen innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereichs als unwahrscheinlich erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran, Ethanol, Glycerol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zureffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt im unversehrten Behälter 18 Monate.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Behälter steht unter Druck.
Vor Hitze, direkter Sonnenbestrahlung und Frost schützen.
Nicht gegen Flammen oder auf glühende Gegenstände sprühen.
Nicht gewaltsam öffnen oder verbrennen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Primärpackmittel

Druckbehälter besteht aus Aluminium mit Dosierventil entweder mit einem Standardapplikator (inkl. Schutzkappe für das Mundstück) oder mit einem Polypropylen-Jetspacer (inkl. Schutzkappe für das Mundstück).

Charakterisierung des Jetspacers

Der Jetspacer wurde entwickelt, um die Effizienz eines Dosieraerosols und die Therapieerfolge der Patienten zu verbessern, die Schwierigkeiten haben, ein korrektes Inhalationsmanöver durchzuführen (insbesondere ältere Menschen und Kinder). Der Jetspacer erfordert keine Koordination von gleichzeitiger Auslösung und Inspiration. Der Jetspacer reduziert die Menge des Wirkstoffs, die sich im Mund-/Rachenraum ablagert und begünstigt so eine bessere oropharyngeale Verträglichkeit.

Sekundärpackmittel

bedruckte Faltschachtel

Packungsgrößen

- 1 Druckbehälter mit 11,2 g Lösung zur Druckgasinhalation mit 200 Aerosolstößen

- Doppelpackung mit 2 Druckbehältnissen mit je 11,2 g Lösung zur Druckgasinhalation mit je 200 Aerosolstößen
- Dreierpackung mit 3 Druckbehältnissen mit je 11,2 g Lösung zur Druckgasinhalation mit je 200 Aerosolstößen
- 1 Druckbehälter mit 11,2 g Lösung zur Druckgasinhalation mit 200 Aerosolstößen mit Inhalierhilfe Jetspacer
- Doppelpackung mit 2 Druckbehältnissen mit je 11,2 g Lösung zur Druckgasinhalation mit je 200 Aerosolstößen mit Inhalierhilfe Jetspacer

Klinikpackungen:

- 1 Druckbehälter mit 11,2 g Lösung zur Druckgasinhalation mit 200 Aerosolstößen
- 1 Druckbehälter mit 11,2 g Lösung zur Druckgasinhalation mit 200 Aerosolstößen mit Inhalierhilfe Jetspacer

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Budair® darf nicht im Abwasser oder Hausmüll entsorgt werden.

Anleitung zur Anwendung von Budair®:

Budair® wird als Druckbehälter mit Mundstück oder als Druckbehälter mit Inhalierhilfe Jetspacer geliefert.

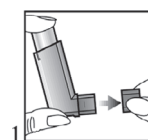
In Packungen mit der Inhalierhilfe Jetspacer befindet sich das Druckbehälter bereits anwendungsbereit im Jetspacer. Für jedes Druckbehälter ist ein neuer Jetspacer zu verwenden.

Bei neuen oder gebrauchten Druckbehältnissen, die 3 oder mehr Tage nicht verwendet wurden, sollte vor dem Gebrauch ein Sprühstoß in die Luft abgegeben werden, um eine einwandfreie Funktion zu gewährleisten.

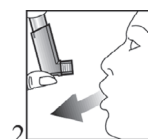
Die Anwendung sollte möglichst im Sitzen oder Stehen erfolgen. Die Inhalation nicht überhastet vornehmen.

Erfolgreiche Therapieergebnisse sind von der richtigen Anwendung des Inhalators abhängig.

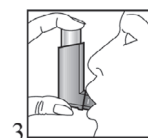
Anwendung mit Mundstück:



1. Die Schutzkappe vom Mundstück entfernen.



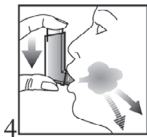
2. Langsam und so tief wie möglich ausatmen.



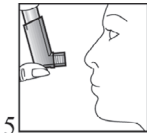
3. Das Druckbehälter, unabhängig von der Körperposition, in der inhaliert wird, mit dem Behälterboden nach oben halten.

Das Mundstück vorsichtig zwischen den Zähnen platzieren und mit den Lippen

umschließen. Den Kopf leicht zurückneigen.

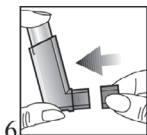


4. Langsam und tief durch den Mund einatmen und gleichzeitig auf den oberen Teil des Inhalators drücken, um einen Aerosolstoß freizusetzen.



5. Den Atem so lange wie ohne Anstrengung möglich anhalten, den Inhalator aus dem Mund nehmen und anschließend langsam ausatmen.

Falls ein weiterer Aerosolstoß inhaliert werden soll, den Inhalator etwa eine halbe Minute in aufrechter Position halten und anschließend die Schritte 2 bis 5 wiederholen.

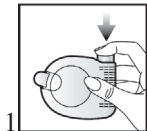


6. Nach Gebrauch die Schutzkappe wieder aufsetzen.

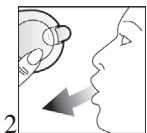
Falls unbeabsichtigt ein Teil des Gases vom oberen Teil des Inhalators oder seitlich aus dem Mund entweicht, sollte ein weiterer Aerosolstoß inhaliert werden.

Für Patienten mit schwächerem Händedruck kann es leichter sein, den Inhalator mit beiden Händen zu halten. Dazu wird der Inhalator mit beiden Zeigefingern von oben und beiden Daumen von unten fixiert.

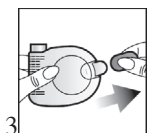
Anwendung mit Jetspacer:



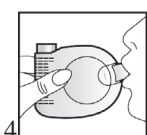
1. Es ist sicherzustellen, dass die Schutzkappe aufgesetzt ist. Das Druckbehältnis mit dem Jetspacer, unabhängig von der Körperposition, in der inhaliert wird, mit dem Behälterboden nach oben halten und das Druckbehältnis nach unten drücken, um einen Aerosolstoß freizusetzen.



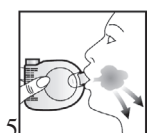
2. Langsam und so tief wie möglich ausatmen.



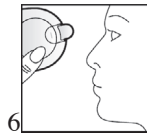
3. Schutzkappe abnehmen.



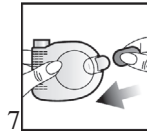
4. Das Mundstück des Jetspacers unmittelbar und vorsichtig zwischen den Zähnen platzieren und mit den Lippen umschließen. Den Kopf leicht zurückneigen.



5. Langsam und tief durch den Mund einatmen.



6. Den Atem so lange wie ohne Anstrengung möglich anhalten, den Jetspacer aus dem Mund nehmen und anschließend langsam ausatmen.



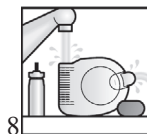
7. Nach Gebrauch die Schutzkappe wieder aufsetzen.

Falls ein weiterer Aerosolstoß inhaliert werden soll, das Druckbehältnis mit Jetspacer etwa eine halbe Minute in aufrechter Position halten und anschließend die Schritte 1 bis 7 wiederholen.

Reinigung des Mundstücks und des Jetspacers:

Um eine störungsfreie Funktion von Budair® zu gewährleisten, sollte das Mundstück oder der Jetspacer regelmäßig (mindestens einmal pro Woche, bei Bedarf auch öfter) gereinigt werden.

Ablagerungen können mit lauwarmem Wasser entfernt werden, nachdem das Druckbehältnis abgezogen wurde (Bild 8).



Anschließend das Mundstück gut abtrocknen bzw. den Jetspacer so aufstellen, dass er gut trocknen kann. Das Druckbehältnis erst wieder einsetzen und die Schutzkappe aufstecken, wenn das Mundstück bzw. der Jetspacer vollständig getrocknet ist.

Hinweis

Um eine falsche Anwendung zu vermeiden, ist eine gründliche Einweisung des Patienten in den korrekten Gebrauch vorzunehmen. Kinder sollten unter der Aufsicht eines Erwachsenen inhalieren. Es kann hilfreich sein, bei Kindern während der Inhalation die Nasenlöcher zu verschließen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chiesi GmbH
Gasstraße 6
22761 Hamburg
Telefon: 040 89724-0
Telefax: 040 89724-212
E-Mail: info.de@chiesi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

40593.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22.07.1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29.03.2006

10. STAND DER INFORMATION

04/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt