

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Budecort® 400 Novolizer®,  
400 Mikrogramm, Pulver zur Inhalation

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosierung (ein Hub) enthält 400 Mikrogramm Budesonid.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
10,5 mg Lactose-Monohydrat/abgegebene Dosis

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Inhalation  
weißes Pulver

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei

- Asthma bronchiale,
- chronisch obstruktiver Bronchitis.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zur Inhalation.

Patienten, die bisher noch nicht mit Steroiden behandelt wurden, sowie Patienten, die bereits vorher auf inhalative Steroide eingestellt wurden:

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten) und Kinder/Jugendliche über 12 Jahre:  
Empfohlene Anfangsdosis:

200–400 Mikrogramm ein- oder zweimal täglich

Empfohlene Höchstdosis:  
800 Mikrogramm zweimal täglich

Kinder von 6 bis 12 Jahren:  
Empfohlene Anfangsdosis:  
200 Mikrogramm zweimal oder  
200–400 Mikrogramm einmal täglich  
Empfohlene Höchstdosis:  
400 Mikrogramm zweimal täglich

Hinweis: Für die 200 Mikrogramm-Dosen ist eine 200 Mikrogramm-Stärke verfügbar.

Es wird empfohlen, die Dosis den individuellen Ansprüchen des Patienten, der Schwere der Erkrankung und dem klinischen Ansprechen des Patienten anzupassen. Die Dosis ist so lange anzupassen, bis die Erkrankung beherrscht wird, und sie sollte dann auf die niedrigste Dosis titriert werden, mit der eine wirksame Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann. Wechselt ein Patient von einem anderen Inhalationssystem auf Budecort® 400 Novolizer®, sollte die Dosis individuell neu angepasst werden. Dabei sind das Arzneimittel, das Dosisregime und die Applikationsmethode zu berücksichtigen.

Dosierungsgrenzen:  
Erwachsene (einschließlich älterer Patienten) und Kinder/Jugendliche über 12 Jahre:  
200–1600 Mikrogramm täglich

Kinder von 6 bis 12 Jahren:  
200–800 Mikrogramm täglich

Bei Beginn der Behandlung, in Perioden mit schwerem Asthma sowie bei einer Verringerung bzw. Beendigung der Behandlung mit oralen Glukokortikosteroiden empfiehlt sich für Erwachsene (einschließlich älterer Patienten) die Einnahme zweimal pro Tag.

Bei erwachsenen (einschließlich älterer) Patienten mit leichtem bis mäßigem Asthma, die man bereits zweimal täglich mit inhalativen Glukokortikosteroiden (entweder Budesonid oder Beclometasondipropionat) behandelt, kann das Medikament in Form einer Einmal-pro-Tag-Dosierung von bis zu 800 Mikrogramm verabreicht werden.

Wird ein Patient von einer Zweimal-pro-Tag-Dosierung auf eine Einmal-pro-Tag-Dosierung umgestellt, so sollte das in Höhe der gleichen täglichen Gesamtdosis unter Berücksichtigung des Medikaments und der Applikationsmethode erfolgen. Diese Dosis sollte man dann auf die niedrigste Dosis reduzieren, die für die Aufrechterhaltung einer wirksamen Kontrolle des Asthmas erforderlich ist. Eine Behandlung mit der Einmal-pro-Tag-Dosierung kann nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn die Asthmasymptome unter Kontrolle gebracht sind.

Bei einer Einmal-pro-Tag-Dosierung sollte die Dosis am Abend genommen werden.

Im Falle einer Verschlechterung der Asthmakontrolle, die sich zum Beispiel durch anhaltende respiratorische Symptome und eine verstärkte Anwendung von inhalativen Bronchodilatoren äußert, sollte man die Dosis der inhalativen Steroide steigern. Patienten, die nach dem Therapieplan der Einmal-pro-Tag-Dosierung behandelt werden, ist anzuraten, die inhalierte Dosis an Kortikosteroid zu verdoppeln, so dass zweimal am Tag die bisherige Einmal-pro-Tag-Dosierung appliziert wird. In jedem Fall einer Verschlechterung der Asthmakontrolle sollte der Patient so schnell wie möglich ärztlichen Rat einholen.

Zur Linderung von akuten Asthmasymptomen sollte jederzeit ein schnell wirkender inhalativer Beta2-Agonist zur Verfügung stehen.

### Asthma

Bei der Erhaltungstherapie von Asthma können orale Glukokortikoide möglicherweise durch Budecort® 400 Novolizer® ersetzt werden bzw. deren Dosis signifikant reduziert werden. Bei Beginn der Umstellung von oralen Steroiden auf Budecort® 400 Novolizer® sollte sich der Patient in einer relativ stabilen Phase befinden. Eine hohe Dosis Budecort® 400 Novolizer® wird dann in Kombination mit dem vorher eingenommenen Steroid über ungefähr 10 Tage gegeben. Danach sollte die orale Steroiddosis schrittweise (z. B. um 2,5 mg Prednisolon oder dessen Äquivalent jeden Monat) bis zur niedrigsten möglichen Dosis reduziert werden. In vielen Fällen ist es möglich, die orale Steroidgabe komplett durch Budecort® 400 Novolizer® zu ersetzen. Für weitere Informationen zum Absetzen von Kortikoiden siehe Abschnitt 4.4.

### Art und Dauer der Behandlung:

Budecort® 400 Novolizer® ist für eine Langzeitbehandlung und somit auch für die Prophylaxe vorgesehen. Es sollte regelmäßig entsprechend dem empfohlenen Therapieplan angewendet werden, auch wenn keine Symptome vorhanden sind.

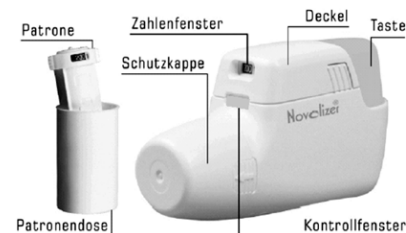
Innerhalb von 24 Stunden kann es zu einer Verbesserung der Asthmakontrolle kommen; allerdings kann ein zusätzlicher Behandlungszeitraum von 1 bis 2 Wochen erforderlich sein, um einen maximalen Nutzen zu erreichen.

Um sicherzustellen, dass der Wirkstoff den beabsichtigten Wirkungsort optimal erreicht, ist es erforderlich, gleichmäßig und so kräftig, tief und schnell wie möglich (bis zur maximalen Inhalationstiefe) zu inhalieren. Budecort® 400 Novolizer® zeigt durch ein deutlich hörbares Klickgeräusch und den Farbwechsel im Kontrollfenster von Grün auf Rot an, dass die Inhalation korrekt vorgenommen worden ist.

Dieser mehrfache Kontrollmechanismus von Budecort® 400 Novolizer® zeigt an, dass die Inhalation korrekt vorgenommen wurde. Falls der Budecort® 400 Novolizer® nicht anzeigt, dass die Inhalation korrekt erfolgt ist, sollte der Inhalationsvorgang wiederholt werden. Das Inhalationsgerät bleibt so lange gesperrt, bis eine korrekte Inhalation erfolgt ist.

Um das Risiko für eine orale Candidiasis und Heiserkeit zu reduzieren, wird empfohlen, die Inhalation vor den Mahlzeiten vorzunehmen und den Mund nach jeder Inhalation mit Wasser auszuspülen bzw. sich die Zähne zu putzen.

### Anwendung und Handhabung des Novolizer



### Nachfüllen

1. Drücken Sie die geriffelten Oberflächen an beiden Seiten des Deckels leicht zusammen, ziehen Sie den Deckel nach vorn und heben Sie diesen ab.
2. Entfernen Sie die Schutzfolie aus Aluminium vom Patronenbehälter und nehmen Sie die neue Patrone heraus.
3. Setzen Sie die neue Patrone in den Novolizer ein, wobei das Dosiszählwerk zum Mundstück zeigen muss.
4. Setzen Sie den Deckel wieder in die oben erwähnten Seitenführungen ein und drücken Sie diesen in Richtung Taste flach nach unten, bis er einrastet. Die Patrone kann dann im Novolizer belassen werden, bis sie aufgebraucht ist bzw. bis zu 6 Monaten nach dem Einsetzen.

Hinweis: Budecort® 400 Novolizer®-Patronen können nur in einem Budecort Novolizer-Pulverinhalator verwendet werden.

# Budecort® 400 Novolizer®



## Anwendung

1. Halten Sie den Novolizer bei der Anwendung immer waagrecht. Nehmen Sie zuerst die Schutzkappe ab.
2. Drücken Sie die farbige Taste ganz nach unten. Ein lautes Doppelklicken ist zu hören und die Farbe im unteren Kontrollfenster wechselt von Rot auf Grün. Lassen Sie dann die farbige Taste los. Die Farbe Grün im Fenster zeigt an, dass der Novolizer einsatzbereit ist.
3. Atmen Sie aus (aber nicht in den Pulverinhalator).
4. Umschließen Sie das Mundstück mit den Lippen. Holen Sie tief Luft und atmen Sie das Pulver ein. Bei diesem Atemzug sollten Sie ein lautes Klickgeräusch hören, welches die korrekte Inhalation anzeigt. Die Farbe im unteren Kontrollfenster wechselt jetzt von Grün auf Rot zurück. Halten Sie einige Sekunden den Atem an und atmen Sie dann normal weiter.

**Hinweis:** Falls der Patient mehr als einen Hub auf einmal nehmen muss, sind die Schritte 2–4 zu wiederholen.

5. Setzen Sie die Schutzkappe wieder auf das Mundstück auf – die Anwendung ist damit abgeschlossen.
6. Die Zahl im oberen Fenster gibt die Anzahl der noch verfügbaren Inhalationen an.

**Hinweis:** Die farbige Taste sollte nur unmittelbar vor der Inhalation gedrückt werden.

Eine versehentliche Doppelinhalation ist mit dem Novolizer nicht möglich. Das Klickgeräusch und der Farbwechsel im Kontrollfenster zeigen an, dass die Inhalation korrekt vorgenommen wurde. Verändert sich die Farbe im Kontrollfenster nicht, sollte die Inhalation wiederholt werden. Lässt sich der Inhalationsvorgang nach mehreren Versuchen nicht korrekt abschließen, sollte der Patient einen Arzt konsultieren.

## Reinigung

Der Novolizer sollte in regelmäßigen Abständen gereinigt werden, zumindest aber bei jedem Austausch der Patrone. Hinweise zur Reinigung des Gerätes sind der beiliegenden Bedienungsanleitung zu entnehmen.

**Hinweis:** Um eine falsche Anwendung zu vermeiden, ist eine gründliche Einweisung des Patienten in den korrekten Gebrauch vorzunehmen. Kinder sollten dieses Arzneimittel nur unter Aufsicht eines Erwachsenen anwenden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Budecort® 400 Novolizer® darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Budesonid, Milchprotein oder einem der sonstigen Bestandteile, sowie bei Patienten mit Galaktoseintoleranz, Lapp Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Budecort® 400 Novolizer® ist nicht für die Behandlung von aku-

ter Atemnot bzw. bei Status asthmaticus bestimmt. Diese Zustände sollten auf die übliche Weise behandelt werden.

Die Behandlung einer akuten Verschlimmerung des Asthmas bzw. der Asthmasymptome kann eine Erhöhung der Dosis von Budecort® 400 Novolizer® erforderlich machen. Dem Patienten ist der Einsatz eines schnell wirkenden inhalativen Bronchodilatators als Notfallmedikation zur Linderung akuter Asthmasymptome anzuraten.

Bei Patienten mit aktiver bzw. latenter Lungentuberkulose sind eine engmaschige Beobachtung und besondere Sorgfalt erforderlich. Patienten mit aktiver Lungentuberkulose dürfen Budecort® 400 Novolizer® nur dann anwenden, wenn sie gleichzeitig mit wirksamen Tuberkulostatika behandelt werden. Ebenso ist auch bei Patienten mit pilzartigen, viralen oder anderen Infektionen der Luftwege eine genaue Beobachtung sowie besondere Sorgfalt geboten. Auch sie dürfen Budecort® 400 Novolizer® nur dann anwenden, wenn sie gleichzeitig eine entsprechende Behandlung für diese Infektionen erhalten.

Patienten, denen eine korrekte Inhalation wiederholt misslingt, sollten ihren Arzt zu Rate ziehen.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kann die Behandlung mit Budecort® 400 Novolizer® (ähnlich wie eine Behandlung mit anderen Glukokortikosteroiden) zu einer verringerten Eliminationsrate sowie zu einer Steigerung der systemischen Verfügbarkeit führen. Auf mögliche systemische Wirkungen sollte besonders geachtet werden. Daher ist die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren(HPA)-Achse bei diesen Patienten in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

Eine Langzeitbehandlung mit hohen Dosierungen von inhalativen Kortikosteroiden kann, insbesondere wenn diese über der empfohlenen Dosierung liegt, zu einer klinisch signifikanten adrenalen Suppression führen. Bei diesen Patienten können Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz auftreten, wenn sie starkem Stress ausgesetzt sind. Zu Zeiten erhöhten Stresses bzw. bei geplanten Operationen ist ein zusätzlicher systemischer Kortikosteroidschutz in Erwägung zu ziehen.

Insbesondere dann, wenn hohe Dosen über einen längeren Zeitraum angewendet werden, kann es bei jedem inhalativen Kortikosteroid auch zu systemischen Wirkungen kommen. Ein Auftreten dieser Effekte ist allerdings bei der Inhalationsbehandlung sehr viel weniger wahrscheinlich als bei oralen Kortikosteroiden. Zu solchen möglichen systemischen Wirkungen sind zu rechnen: Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt, Glaukom und noch seltener eine Reihe von psychischen Veränderungen oder Verhaltensauffälligkeiten einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern). Aus diesem Grund ist es wichtig, dass die Do-

sierung an inhalativem Kortikosteroid auf die niedrigste Dosis eingestellt wird, bei der sich eine wirksame Asthmakontrolle aufrechterhalten lässt.

Die gleichzeitige Anwendung von Ketocanazol, HIV-Proteasehemmern oder anderen potenten CYP3A4-Hemmern ist zu vermeiden. Falls das nicht möglich ist, sollte ein möglichst langer Abstand zwischen den Behandlungen eingehalten werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Während der Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden kann eine orale Candidose auftreten. Diese Infektion kann die Behandlung mit einer entsprechenden antimykotischen Therapie notwendig machen und bei einigen Patienten den Abbruch der Behandlung erfordern (siehe auch Abschnitt 4.2).

Wie auch bei anderen Inhalationstherapien kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, der sich durch eine Verstärkung des pfeifenden Atmens unmittelbar nach der Einnahme manifestiert. In diesem Fall sollte die Behandlung mit inhalativem Budesonid sofort abgebrochen, der Patient befundet und bei Bedarf eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die eine Langzeitbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden erhalten, regelmäßig zu überwachen. Sollte sich das Wachstum verlangsamen, muss die Therapie mit dem Ziel überprüft werden, die Dosis des inhalativen Kortikosteroids zu senken. Der Nutzen der Kortikosteroidtherapie und die möglichen Risiken einer Wachstumsverlangsamung müssen sorgfältig abgewägt werden. Weiterhin sollte man eine Überweisung des Patienten an einen Facharzt für Atemwegserkrankungen bei Kindern in Erwägung ziehen.

Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten, die bisher noch nicht mit Kortikosteroiden behandelt worden sind:

Wird Budecort® 400 Novolizer® regelmäßig entsprechend den gegebenen Hinweisen angewendet, sollte bei Patienten, die vorher nie oder nur gelegentlich eine kurze Behandlung mit Kortikosteroiden erhalten haben, nach etwa 1 bis 2 Wochen eine Verbesserung bei der Atmung spürbar sein. Allerdings können extreme Schleimansammlungen und Entzündungsprozesse die Bronchialwege in einem solchen Ausmaß versperren, dass das Budesonid seine lokalen Wirkungen nicht vollständig entfalten kann. In solchen Fällen sollte die inhalative Therapie mit Budecort® 400 Novolizer® durch eine kurze Zwischenbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden (beginnend mit einer Dosis entsprechend 40–60 mg Prednison täglich) ergänzt werden. Bei schrittweiser Reduktion der systemischen Kortikosteroiddosis wird die Behandlung mit den inhalativen Dosen fortgesetzt.

Vorsichtsmaßnahmen für die Umstellung von Patienten von systemisch aktiven Kortikosteroiden auf eine Inhalationstherapie: Patienten, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden erhalten, sollten dann auf Budecort® 400 Novolizer® umgestellt werden, wenn ihre Symptome unter

Kontrolle sind. Bei diesen Patienten, deren adrenokortikale Funktion normalerweise eingeschränkt ist, darf die systemische Behandlung mit Kortikosteroiden nicht plötzlich eingestellt werden. Zu Beginn der Umstellung sollte über den Zeitraum von 7 bis 10 Tagen eine hohe Dosis Budecort® 400 Novolizer® zusätzlich zu den systemischen Kortikosteroiden verabreicht werden. Dann kann man entsprechend der Reaktion des Patienten und abhängig von der ursprünglichen Dosis des systemischen Steroids die tägliche Dosis des systemischen Kortikosteroids schrittweise reduzieren (z.B. um 1 Milligramm Prednisolon bzw. das Äquivalent jede Woche oder 2,5 Milligramm Prednisolon bzw. das Äquivalent jeden Monat). Das orale Steroid sollte auf eine möglichst geringe Menge reduziert werden. Es kann auch möglich sein, dass man das orale Steroid vollständig durch inhalatives Budesonid ersetzt.

Innerhalb der ersten Monate einer Umstellung der Patienten von der systemischen Gabe von Kortikosteroiden auf eine Inhalationstherapie kann eine Wiederaufnahme der systemischen Gabe von Kortikosteroiden im Falle von Belastungsperioden bzw. in Notfällen (z.B. schwere Infektionen, Verletzungen, Operationen) erforderlich werden. Das betrifft ebenfalls Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit hohen Dosierungen inhalativer Kortikosteroide erhalten haben. Auch bei ihnen kann eine eingeschränkte adrenokortikale Funktion vorliegen, so dass sie in Belastungsperioden einen systemischen Kortikosteroidschutz benötigen.

Die Erholung von einer eingeschränkten Nebennierenfunktion kann eine beachtliche Zeitspanne in Anspruch nehmen. Die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sollte regelmäßig beobachtet werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Umstellung von Patienten von Budecort® 200 Novolizer® auf Budecort® 400 Mikrogramm Novolizer®:

Patienten, die keine Atemflussraten über 60 l/min erzeugen können, und Kinder sollten sorgfältig überwacht werden, wenn sie bei unveränderter Dosis von Budecort® 200 Mikrogramm Novolizer® auf Budecort® 400 Mikrogramm Novolizer® umgestellt werden.

Trotz der Aufrechterhaltung bzw. sogar bei einer Verbesserung der Atemfunktion kann sich der Patient während des Absetzens der systemischen Kortikosteroide in unspezifischer Weise unwohl fühlen. Man sollte den Patienten bestärken, die Behandlung mit inhalativem Budesonid und das Absetzen der oralen Steroide fortzusetzen, solange keine klinischen Anzeichen einer Nebenniereninsuffizienz erkennbar sind.

Nachdem der Patient auf eine Inhalationstherapie umgestellt worden ist, können Symptome manifest werden, die durch die vorherige systemische Behandlung mit Glukokortikosteroiden unterdrückt worden sind, z.B. Heuschnupfen, allergisches Ekzem, Muskel- und Gelenkschmerzen. Zur Behandlung dieser Symptome sollten gleichzeitig entsprechende Arzneimittel verabreicht werden.

Die Behandlung mit inhalativem Budesonid darf nicht plötzlich eingestellt werden.

Verschlimmerung klinischer Symptome aufgrund von akuten Atemwegsinfektionen: Falls sich die klinischen Symptome infolge akuter Atemwegsinfektionen verschlimmern, ist eine Behandlung mit entsprechenden Antibiotika in Erwägung zu ziehen. Die Dosis an Budecort® 400 Novolizer® kann bei Bedarf angepasst werden. In bestimmten Situationen kann auch eine systemische Behandlung mit Glukokortikosteroiden angezeigt sein.

Patienten mit seltenen erblichen Problemen einer Galaktoseintoleranz, dem Lapp- Laktasemangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption, dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Die Anwendung des Arzneimittels Budecort® 400 Novolizer® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Budesonid wird primär über das CYP3A4-Enzymsystem verstoffwechselt. Deshalb können Hemmer dieses Enzyms (wie z.B. Ketoconazol, Itraconazol, HIV-Proteasehemmer) die systemische Exposition von Budesonid um ein Vielfaches erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Da keine Daten vorliegen, aus denen sich Dosierungsempfehlungen ableiten lassen, sollte diese Kombination vermieden werden. Falls das nicht möglich ist, sollte ein möglichst langer zeitlicher Abstand zwischen den Behandlungen eingehalten werden. Eine Verringerung der Budesonid-Dosis kann ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Begrenzte Daten zu dieser Wechselwirkung für hoch dosiertes inhalatives Budesonid weisen darauf hin, dass es zu einem deutlichen Anstieg der Plasma-Konzentrationen (im Durchschnitt um das Vierfache) kommen kann, wenn Itraconazol (200 mg einmal täglich) gleichzeitig mit inhalativem Budesonid (Einzeldosis in Höhe von 1000 Mikrogramm) verabreicht wird.

Bei Frauen, die ebenfalls mit Östrogenen und kontraceptiven Steroiden behandelt wurden, hat man erhöhte Plasmakonzentrationen und eine verstärkte Wirkung von Kortikoiden beobachtet. Allerdings wurde keine Wirkung gesehen, wenn Budesonid gleichzeitig mit niedrig dosierten kombinierten oralen Kontrazeptiva eingenommen wurde.

Da es zu einer Unterdrückung der Nebennierenrindenfunktion kommen kann, ist es möglich, dass ein ACTH-Stimulationstest zum Nachweis einer Hypophyseninsuffizienz zu falschen Ergebnissen führen kann (niedrige Werte).

Budecort® 400 Novolizer® kann die Wirksamkeit von  $\beta_2$ -Sympathomimetika zur Inhalation verstärken.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Ergebnisse aus einer großen, prospektiven epidemiologischen Studie und aus welt-

weiten Erfahrungen nach Markteinführung weisen darauf hin, dass inhaliertes Budesonid während der Schwangerschaft keine unerwünschten Wirkungen auf die Gesundheit des Fötus/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.

### Stillzeit

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

Eine Erhaltungstherapie mit inhalativem Budesonid (200 oder 400 Mikrogramm 2mal täglich) bei stillenden Frauen mit Asthma resultiert in einer vernachlässigbaren systemischen Exposition von Budesonid bei gestillten Säuglingen. 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. Die Budesonid-Konzentrationen beim Säugling waren alle niedriger als das Quantifizierungslimit. Basierend auf Daten zu inhaliertem Budesonid und der Tatsache, dass Budesonid lineare PK-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

Budesonid hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle werden mögliche Nebenwirkungen, geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit, aufgeführt. Die Häufigkeit wird wie folgt definiert:

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

Siehe Tabelle auf Seite 4.

Häufig können leichte Reizungen der Mund- und Rachenschleimhaut, begleitet von Schluckbeschwerden, Heiserkeit und Husten auftreten.

In seltenen Fällen wurde Hypersensibilität mit Hautreaktionen, wie zum Beispiel Urtikaria, Ausschlag, Dermatitis, Pruritus und Erythem, beobachtet. Nach der Inhalation von Budesonid wurden einzelne Fälle von Angioödem (Ödem im Gesicht, in Lippen, Augen und Rachen) berichtet. In seltenen



Tabelle zu Arzneimittelnebenwirkungen nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit

SOC	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	häufig	Oropharyngeale Candidiasis
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	selten	Sofortige und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich: Angioödem Anaphylaktische Reaktion
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	selten	Anzeichen und Symptome systemischer Kortikosteroideffekte, einschließlich: Adrenale Suppression und Wachstumsverzögerung*
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	selten	Ruhelosigkeit Nervosität Depression Verhaltensauffälligkeit (vorwiegend bei Kindern)
	nicht bekannt	Schlafstörungen Ängstlichkeit Psychomotorische Hyperaktivität Aggression
<b>Augenerkrankungen</b>	nicht bekannt	Katarakt Glaukom
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	häufig	Heiserkeit Husten Rachenreizung
	selten	Bronchospasmus Dysphonie Heiserkeit**
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	häufig	Reizung der Mundschleimhaut
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	selten	Urtikaria Ausschlag Dermatitis Pruritus Erythem Blutergüsse
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>	sehr selten	Abnahme der Knochendichte

\* Siehe nachstehend unter "Kinder"

\*\* selten bei Kindern

Fällen kann es zu Blutergüssen in der Haut kommen.

In seltenen Fällen kann die Behandlung zu Ruhelosigkeit, zu abnormem Verhalten und zu einer gesteigerten motorischen Aktivität führen.

Bei Patienten mit einer kürzlich diagnostizierten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), die eine Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) beginnen, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Lungenentzündung. Allerdings hat eine gewichtete Bewertung von acht zusammengefassten klinischen Prüfungen, in die 4643 mit Budesonid behandelte COPD-Patienten und 3643 nach dem Zufallsprinzip einbezogene Patienten, die eine Behandlung ohne ICS erhielten, kein erhöhtes Risiko für eine Lungenentzündung gezeigt. Die Ergebnisse der ersten sieben dieser acht Untersuchungen wurden in Form einer Metaanalyse veröffentlicht.

Lactose-Monohydrat enthält geringe Mengen an Milchproteinen und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

## Kinder:

Aufgrund des Risikos einer Wachstumsverzögerung bei Kindern sollte die Körpergröße regelmäßig überwacht werden (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

Es wird nicht erwartet, dass eine akute Überdosierung mit Budecort® 400 Novolizer® (selbst bei übermäßig hohen Dosierungen) zu klinischen Problemen führt.

Längerfristig gesehen kann eine Atrophie der Nebennierenrinde auftreten. Es kann zu Wirkungen kommen, die für Glukokortikosteroide üblich sind, z. B. zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen. Die Fähigkeit zur Stressanpassung kann eingeschränkt sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Topisch angewendetes Glukokortikoid.  
ATC-Code: R03BA02

Bei Budesonid handelt es sich um ein synthetisches Glukokortikoid. Nach oraler Inhalation entwickelt es eine lokale entzündungshemmende Wirkung auf die Bronchialschleimhaut.

Budesonid durchdringt Zellmembranen und bindet sich an ein cytoplasmatisches Rezeptorprotein. Dieser Komplex tritt in den Zellkern ein und löst dort die Biosynthese spezifischer Proteine, wie Makrokortin (Lipokortin), aus. Die hormonähnlichen Wirkungen treten nach einer gewissen Latenzzeit auf (30–60 Minuten) und führen zu einer Hemmung der Phospholipase A2. Es ist auch möglich, dass therapeutisch wirksame Budesonid-Dosierungen (wie andere entzündungshemmende Glukokortikosteroide) die Cytokin-induzierte COX-2-Expression unterdrücken.

Klinisch führt der entzündungshemmende Effekt zum Beispiel zu einer Besserung der Symptome, wie der Atemnot. Die Hyperreaktivität des Bronchialtrakts auf exogene Reize ist vermindert.

In einer 12-wöchigen klinischen Studie wurde Budesonid 200 Novolizer® (enthält pro Einzeldosis 200 Mikrogramm Budesonid) mit einem Referenzprodukt an über 300 Patienten mit mildem bis mäßigem persistierenden Asthma bronchiale verglichen. Etwa 42% der Patienten beider Gruppen erhielten dabei erstmalig ein Medikament von der Art des Budesonids. Dabei wurden folgende Werte für die Lungenfunktion (forced expiratory volume in the first second, FEV<sub>1</sub>) gemessen (siehe Tabelle unten):

FEV <sub>1</sub> in Liter						
	Budesonid 200 Novolizer®			Referenzprodukt		
	MW	StAbw	N	MW	StAbw	N
Beginn der Behandlung	2,40	0,66	156	2,45	0,05	159
Ende der Behandlung	2,72	0,73	155	2,75	0,74	159
Verbesserung	0,31	0,47	155	0,30	0,46	159

MW: Mittelwert; StAbw: Standardabweichung; N: Anzahl Patienten

Es konnte somit statistisch sicher ( $p < 0.001$ ) belegt werden, dass Budesonid 200 Novolizer® nicht schlechter als das Referenzprodukt wirkt. Ein ähnliches Ergebnis erbrachten alle sonstigen Wirksamkeitsparameter sowie die Symptomatik des Asthmas. Weiterhin wurden keine Unterschiede in der Verträglichkeit beider Produkte festgestellt.

Die Triggerschwelle des Novolizer®, die für eine erfolgreiche Inhalation überschritten werden muss, liegt bei einem inspiratorischen Fluss durch den Inhalator von mindestens 35–50 l/min. Dosislinearität für den Wechsel vom Budecort® 200 Novolizer® zum Budecort® 400 Novolizer® wurde für Flussraten von 60 l/min aufwärts belegt.

## Klinische Sicherheit

### Kinder und Jugendliche

Spalllampenuntersuchungen wurden bei 157 Kindern (im Alter von 5 bis 16 Jahren) durchgeführt, die 3 bis 6 Jahre mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 504 Mikrogramm Budesonid zur Inhalation behandelt wurden. Die Ergebnisse wurden mit 111 gleichaltrigen asthmatischen Kindern verglichen. Budesonid zur Inhalation war nicht mit einem erhöhten Auftreten einer Cataracta subcapsularis posterior verbunden.

Einfluss auf die Plasmakortisolkonzentration  
Studien, in denen gesunde Probanden mit Budesonid zur Inhalation behandelt wurden, haben eine dosisabhängige Wirkung auf die Plasma- und Urinkortisolwerte gezeigt. ACTH-Tests beweisen, dass Budesonid zur Inhalation in den empfohlenen Dosierungen einen signifikant geringeren Einfluss auf die Nebennierenfunktion hat als Prednison 10 mg.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

Maximale Plasmaspiegel treten etwa 30 Minuten nach der Inhalation auf. Die systemische Bioverfügbarkeit nach der Inhalation beträgt 37 % und die Konzentration im humanen Plasma beläuft sich nach der Inhalation einer Einzeldosis von 1600 Mikrogramm auf 0,63 nmol/l.

Die Triggerschwelle des Novolizer, die für eine erfolgreiche Inhalation überschritten werden muss, liegt bei einem inspiratorischen Fluss durch den Inhalator von mindestens 35–50 l/min. Der in-vitro gemessene respirable Anteil im klinisch relevanten Bereich beläuft sich auf etwa 30–50 %. Bei gesunden Probanden gelangen etwa 20–30 % der verabreichten Budesonid-Dosis (ausgehend von der deklarierten Dosis) in die Lungen. Der Rest setzt sich in Mund, Nase und Rachen ab; ein großer Teil davon wird verschluckt.

### 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 Glukokortikosteroidaktivität metabolisiert. Die Glukokortikosteroidaktivität der Hauptmetaboliten 6-

beta-Hydroxybudesonid und 16-alpha-Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1 % der Budesonid-Aktivität. Budesonid wird hauptsächlich über CYP-3A4, eine Untergruppe des Cytochrom-P-450-Systems, metabolisiert.

### Elimination

Die Metaboliten 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 bei gesunden Erwachsenen durchschnittlich 2–3 Stunden.

### Linearität

Bei klinisch relevanten Dosen ist die Pharmakokinetik von Budesonid dosisproportional.

### 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 die bei Erwachsenen. Die terminale Halbwertszeit von Budesonid nach Inhalation beträgt bei asthmatischen Kindern ungefähr 2,3 Stunden. Diese entspricht ungefähr der von gesunden Erwachsenen.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus Studien zur chronischen Toxizität, Mutagenität und Kanzerogenität zeigten im therapeutischen Dosisbereich keine besonderen Risiken für den Menschen.

Glukokortikosteroide, einschließlich Budesonid, führten zu teratogenen Wirkungen bei Tieren, zu denen Gaumenspalten und Skelettanomalien zählen. Es wird als unwahrscheinlich angesehen, dass ähnliche Wirkungen bei einer Anwendung von therapeutischen Dosierungen beim Menschen auftreten könnten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (enthält geringe Mengen an Milchproteinen).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

- Budecort® 400 Novolizer®  
Haltbarkeit der ungeöffneten Packung:  
3 Jahre  
  
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behälters:  
6 Monate
- Novolizer-Inhalator  
Haltbarkeit vor der ersten Anwendung:  
3 Jahre  
  
Haltbarkeit bei Gebrauch:  
1 Jahr

**Hinweis:** Im Verlaufe von Tests hat der Novolizer® eine Funktionsfähigkeit von

2000 Dosierungen bewiesen. Aus diesem Grund können maximal 20 Patronen, die jeweils 100 Dosierungen enthalten, bzw. 40 Patronen mit 50 Dosierungen in diesem Gerät verwendet werden (innerhalb eines Jahres), bevor es ersetzt werden muss.

Budecort® 400 Novolizer® darf nicht nach dem Verfalldatum verwendet werden.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung lagern!  
Beim Gebrauch ist Budecort® 400 Novolizer® vor Feuchtigkeit geschützt aufzubewahren.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalverkaufspackungen:

- 1 Patrone (Polystyrol/Polypropylen) mit 100 Dosierungen, verpackt in ein Polypropylenröhrchen und versiegelt mit Aluminiumfolie, sowie 1 Pulverinhalator (Mundstück aus Polycarbonat und Gerät aus Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymere, Polyoxymethylen).
- 2 Patronen (Polystyrol/Polypropylen) mit je 100 Dosierungen, verpackt in ein Polypropylenröhrchen und versiegelt mit Aluminiumfolie, sowie 1 Pulverinhalator (Mundstück aus Polycarbonat und Gerät aus Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymere, Polyoxymethylen).

Nachfüllpackungen:

- 1 Patrone (Polystyrol/Polypropylen) mit 100 Dosierungen, verpackt in ein Polypropylenröhrchen und versiegelt mit Aluminiumfolie.
- 2 Patronen (Polystyrol/Polypropylen) mit je 100 Dosierungen, verpackt in ein Polypropylenröhrchen und versiegelt mit Aluminiumfolie.

Klinikpackung:

- 1 Patrone (Polystyrol/Polypropylen) mit 100 Dosierungen, verpackt in ein Polypropylenröhrchen und versiegelt mit Aluminiumfolie, sowie 1 Pulverinhalator (Mundstück aus Polycarbonat und Gerät aus Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymere, Polyoxymethylen).

Packung mit 10 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Astellas Pharma GmbH  
Postfach 50 01 66  
80971 München  
Tel.: (089) 45 44 01  
Fax: (089) 45 44 13 29  
E-Mail: [info.de@astellas.com](mailto:info.de@astellas.com)

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

41480.01.00

# Budecort® 400 Novolizer®



## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung

12. Oktober 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

29. April 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt