

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BUDENOBRONCH 0,5 mg/2 ml
Suspension für einen Vernebler

BUDENOBRONCH 1,0 mg/2 ml
Suspension für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Budesonid

BUDENOBRONCH 0,5 mg/2 ml
1 ml Suspension enthält 0,25 mg Budesonid.
1 Ampulle mit 2 ml Suspension enthält 0,5 mg Budesonid.

BUDENOBRONCH 1,0 mg/2 ml
1 ml Suspension enthält 0,5 mg Budesonid.
1 Ampulle mit 2 ml Suspension enthält 1,0 mg Budesonid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension für einen Vernebler.
Weiße bis cremefarbene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Behandlung von persistierendem Asthma bronchiale bei Patienten, bei denen Druckgas- oder Pulverinhalatoren ungenügend wirken oder nicht anwendbar sind.
- Zur Behandlung von sehr schwerem Pseudokrapp (Laryngitis subglottica), während der Behandlung im Krankenhaus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Asthma

Die Tagesdosierung sollte in 2 Anwendungen aufgeteilt werden.

Die einmal tägliche Anwendung kann im Falle eines leichten bis mäßiggradigen stabilen Asthma bronchiale in Betracht gezogen werden.

Initialdosis

Die Anfangsdosis sollte sich an der Schwere der Erkrankung orientieren und entsprechend an die individuellen Erfordernisse angepasst werden.

Die folgenden Dosierungsangaben werden empfohlen, jedoch sollte immer die minimal wirksame Dosis angestrebt werden:

Säuglinge ab 6 Monaten, Kleinkinder sowie Kinder bis zu 12 Jahren:
0,25 mg–1,0 mg täglich. Für Patienten in der Erhaltungstherapie mit oralen Steroiden ist eine höhere Anfangsdosis mit bis zu 2,0 mg täglich zu erwägen.

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten) sowie Jugendliche über 12 Jahren:
0,5 mg–2,0 mg täglich. In sehr schweren Fällen kann die Dosis weiter erhöht werden.

Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis sollte sich an den Erfordernissen des Einzelfalls orientieren unter Berücksichtigung der Schwere der Krankheit und des klinischen Ansprechens des Patienten. Wenn der gewünschte klinische Effekt erzielt wurde, sollte die niedrigste Dosis gewählt werden, die den Patienten noch beschwerdefrei hält.

Säuglinge ab 6 Monaten, Kleinkinder sowie Kinder bis zu 12 Jahren:
0,25 mg–1,0 mg täglich.

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten) sowie Jugendliche über 12 Jahren:
0,5 mg–2,0 mg täglich. In sehr schweren Fällen kann die Dosis weiter erhöht werden.

Einmalgaben

Die einmal tägliche Anwendung kann im Falle eines leichten bis mäßiggradigen stabilen Asthma bronchiale bei Kindern und Erwachsenen in Betracht gezogen werden bei einer Erhaltungsdosis zwischen 0,25 mg und 1,0 mg Budesonid täglich.

Eine einmal tägliche Anwendung kann sowohl Patienten verordnet werden, die keine Corticosteroid-Behandlung erhalten als auch gut eingestellten Patienten, die bereits Steroide inhalieren. Die Dosis kann entweder morgens oder abends angewendet werden.

Im Falle einer Verschlechterung des Asthma bronchiale kann die Tagesdosis durch zweimal tägliche Anwendung der Dosis erhöht werden.

Einsetzen des Effekts

Eine Verbesserung des Asthma bronchiale unter der Anwendung von Budesonid ist 3 Tage nach Therapiebeginn zu erwarten.

Der maximale Therapieeffekt wird erst nach 2–4 Wochen Behandlungszeit eintreten.

Patienten unter Erhaltungstherapie mit oralen Glucocorticosteroiden:

Asthma

BUDENOBRONCH kann bei der Erhaltungstherapie von Asthma möglicherweise orale Glucocorticoide ersetzen oder deren Dosis signifikant reduzieren. Zu Beginn der Umstellung von oralen Steroiden auf BUDENOBRONCH sollte sich der Patient in einer relativ stabilen Phase befinden. Eine hohe Dosis BUDENOBRONCH sollte dann in Kombination mit dem vorher eingenommenen Steroid ungefähr 10 Tage lang gegeben werden.

Danach wird die orale Steroiddosis schrittweise (z.B. um 2,5 mg Prednisolon oder dessen Äquivalent jeden Monat) bis zur niedrigsten möglichen Dosis reduziert. In

vielen Fällen ist es möglich, die orale Steroidgabe komplett durch BUDENOBRONCH zu ersetzen. Für weitere Informationen zum Absetzen von Corticosteroiden siehe Abschnitt 4.4.

Bei der Reduktion von systemischen Corticosteroiden werden bei einigen Patienten Absetzerscheinungen auftreten, z.B. Gelenk- und/oder Muskelschmerzen, ein Defizit an Energie und Depressionen oder sogar eine herabgesetzte Lungenfunktion. Solche Patienten sollen angehalten werden, die Inhalationstherapie mit Budesonid fortzuführen, sie sollten jedoch auf alle objektiven Anzeichen einer adrenocortikalen Insuffizienz untersucht werden.

Wenn solche Anzeichen gefunden werden, sollte die Dosis des systemischen Corticosteroids vorübergehend erhöht werden und im Falle einer erneuten Reduktion sollte diese entsprechend langsamer erfolgen.

In Phasen von Stress oder schweren Asthmaanfällen kann es sein, dass diese Patienten in der Übergangsphase mit einem systemischen Corticosteroid behandelt werden müssen.

Pseudokrapp

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

Art der Anwendung

Ausschließlich zum Inhalieren

Dosistabelle:

Dosis in mg	Menge der BUDENOBRONCH 0,5 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler	Menge der BUDENOBRONCH 1,0 mg/2 ml Suspension für einen Vernebler
0,25	1 ml*	---
0,5	2 ml	---
0,75	3 ml	---
1	---	2 ml
1,5	---	3 ml
2	---	4 ml

* Sollte mit 0,9% Natriumchlorid-Lösung auf ein Volumen von 2 ml verdünnt werden

Teilung der Dosis und Mischbarkeit:

Der Inhalt eines Einmaldosisbehältnisses kann zur Anpassung der Dosis geteilt werden. Die Hälfte des Ampulleninhalts kann in den Vernebler gegeben werden und mit dem identischen Volumen 0,9% Natriumchlorid-Lösung gemischt werden. Um die genaue

Dosis zu entnehmen, wird der Gebrauch einer Messspritze empfohlen.

BUDENOBronch kann mit 0,9% Natriumchlorid-Lösung und mit Lösungen zur Inhalation, die Terbutalin, Salbutamol, Natriumcromoglicat oder Ipratropium enthalten, gemischt werden.

Vernebler:

BUDENOBronch muss mittels eines Düsen-Verneblers mit einem Mundstück oder einer Maske angewendet werden. Der Vernebler sollte mittels Luftkompressor mit angemessenem Luftdurchsatz (5–8 l/min) betrieben werden, das Füllvolumen sollte 2–4 ml sein.

Es kann Unterschiede im Wirkungsgrad (verabreichte Dosis) zwischen den Verneblern geben, selbst bei solchen der gleichen Firma und des gleichen Modells.

Achtung!

Ultraschall-Vernebler sind nicht geeignet für die Verneblung von BUDENOBronch und werden daher nicht empfohlen.

Hinweise zur Anwendung:

Das Behältnis mit der zu vernebelnden Lösung ist vor Gebrauch zu schütteln.

Um das Risiko einer Candida-Infektion im Mund-Rachenbereich zu verringern, sollte der Mund nach jeder Inhalation ausgespült werden.

Um Irritationen der Gesichtshaut zu vermeiden, sollte das Gesicht – nach Anwendung des Verneblers mittels einer Maske – gewaschen werden.

Der Vernebler sollte nach jedem Gebrauch gereinigt werden.

Die Verneblerkammer und das Mundstück oder die Gesichtsmaske sind in warmem Wasser und mildem Detergenz entsprechend den Anweisungen des Herstellers zu reinigen. Danach gut abspülen und durch Anschluss der Verneblerkammer an den Kompressor oder den Lufteinlass trocknen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

BUDENOBronch ist nicht zur Behandlung einer akuten Dyspnoe oder eines akuten Asthmaanfalls indiziert. In diesen Fällen ist ein kurz wirksames Beta-Sympathomimetikum oder sind andere Bronchodilatoren angezeigt.

Die Umstellung von Patienten, die mit oralen Glucocorticoiden vorbehandelt sind, auf ein inhalatives Glucocorticoid, sowie deren weitere Behandlung erfordert besondere

Sorgfalt. Die Patienten sollten sich in einem angemessen stabilen Zustand befinden, bevor mit einer hohen Dosis des zu inhalierenden Corticosteroids zusätzlich zu der üblichen Erhaltungsdosis des systemischen Corticosteroids begonnen wird. Nach ungefähr 10 Tagen wird mit dem Absetzen der systemischen Corticosteroide begonnen, indem die tägliche Dosis stufenweise auf das niedrigste Niveau, das möglich ist, reduziert wird (z. B. 2,5 mg Prednisolon oder ein Äquivalent pro Monat). Es kann möglich sein, die systemischen Corticosteroide vollständig durch die zu inhalierenden Corticosteroide zu ersetzen.

Umgestellte Patienten, deren adrenocortikale Funktion eingeschränkt ist, benötigen bei Stresszuständen wie z. B. Operationen, Infektionen oder bei zunehmenden Asthmaanfällen möglicherweise zusätzlich systemische Corticosteroide. Bei Patienten, die eine Notfallbehandlung mit einem hochdosierten Corticosteroid oder eine Langzeittherapie mit der empfohlenen Maximaldosis eines inhalativen Corticosteroids erhalten haben, besteht ebenfalls das Risiko einer eingeschränkten adrenalen Funktion. Bei diesen Patienten können in ernststen Stresssituationen Anzeichen einer adrenalen Insuffizienz auftreten. Daher sollte während Stresszuständen oder geplanten Operationen eine zusätzliche Behandlung mit systemischen Corticosteroiden erwogen werden.

Während der Umstellung von einer oralen Therapie auf zu inhalierendes Budesonid können Symptome auftreten, die zuvor durch die systemische Behandlung mit Glucocorticosteroiden unterdrückt wurden, z. B. Symptome einer allergischen Rhinitis, eines Ekzems oder Muskel- und Gelenkschmerzen. Diese Erscheinungen sollten durch eine spezifische zusätzliche Behandlung therapiert werden.

Manche Patienten fühlen sich möglicherweise während des Absetzens der systemischen Corticosteroide trotz einer Beibehaltung oder sogar einer Verbesserung der Atemwegfunktion in einer unspezifischen Art und Weise unwohl. Diese Patienten sollen ermutigt werden, die Behandlung mit dem zu inhalierenden Budesonid und das Absetzen des systemischen Corticosteroids fortzuführen, es sei denn es treten klinische Anzeichen auf, die dem entgegenstehen, z. B. Anzeichen auf adrenale Insuffizienz.

Entsprechend anderer Inhalationstherapien kann es zu paradoxen Bronchospasmen kommen, die sich in einer sofortigen Zunahme von Giemen und Kurzatmigkeit nach Inhalation zeigen.

Paradoxe Bronchospasmen sprechen auf die Anwendung von schnell wirkenden, inhalativen Bronchodilatoren an und sollten direkt behandelt werden. Budesonid ist sofort abzusetzen, der Zustand des Patienten sollte beurteilt werden, und wenn notwendig soll-

te eine alternative Behandlung begonnen werden.

Sollte eine akute Episode einer Dyspnoe trotz einer gut überwachten Behandlung auftreten, sollte ein schnell wirkender zu inhalierender Bronchodilatator gegeben werden und eine medizinische Neubewertung sollte in Betracht gezogen werden. Patienten können in Kurzzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden behandelt werden im Falle, dass trotz maximaler Dosen eines zu inhalierenden Corticosteroids Symptome von Asthma nicht ausreichend kontrolliert werden können. In solchen Fällen ist es notwendig, die Therapie der zu inhalierenden Corticosteroide in Verbindung mit der systemischen Behandlung fortzuführen.

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Corticosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verschrieben wird. Diese Wirkungen sind jedoch bei oralen Corticosteroiden viel wahrscheinlicher als unter der Inhalationsbehandlung. Mögliche systemische Effekte schließen das Cushing-Syndrom, cushingoide Merkmale, eine adrenale Suppression, eine Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, eine Verminderung der Knochenmineraldichte sowie Katarakt, Glaukom und seltene psychische Effekte oder Verhaltensänderungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggressivität (insbesondere bei Kindern) mit ein. Daher ist es notwendig die Dosis des zu inhalierenden Corticosteroids auf die niedrigste Dosis einzustellen, die eine dauerhaft zuverlässige Kontrolle des Asthmas gewährleistet.

Einfluss auf das Wachstum

Es wird empfohlen, die Größe von Kindern, die eine anhaltende Behandlung mit zu inhalierenden Corticosteroiden erhalten, regelmäßig zu überprüfen. Wenn sich das Wachstum verlangsamt, sollte die Therapie überdacht werden, mit dem Ziel die Dosis des zu inhalierenden Corticosteroids zu reduzieren. Der Nutzen der Corticoidtherapie ist gegen das mögliche Risiko einer Wachstumshemmung sorgfältig abzuwägen. Zusätzlich sollte in Erwägung gezogen werden, den Patienten an einen Spezialisten für Atemwegserkrankungen bei Kindern zu überweisen.

Bei Patienten, die vorher abhängig von oralen Corticosteroiden waren, kann aufgrund der anhaltenden systemischen Corticosteroid-Therapie eine eingeschränkte adrenale Funktion auftreten. Die Wiederherstellung dieser Funktion kann einige Zeit nach Absetzen der oralen Corticosteroid-Therapie beanspruchen, daher bleibt für Patienten, die von systemischen Steroiden abhängig waren und auf Budesonid umgestellt wurden, die Gefahr einer eingeschränkten adrenocortikalen Funktion für eine erhebliche Zeit bestehen. In diesen Fällen sollte die

hypothalamo-hypophysische adrenocortikale Achsenfunktion (HPA) regelmäßig überwacht werden.

Während der Behandlung mit inhalierten Corticosteroiden kann eine orale Candidose auftreten. Gegebenenfalls erfordert diese Infektion eine entsprechende antimykotische Behandlung. Bei manchen Patienten kann ein Abbruch der Behandlung erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die klinischen Symptome von Asthma können sich aufgrund von akuten bakteriellen Infektionen des respiratorischen Traktes verschlimmern und eine Behandlung mit entsprechenden Antibiotika kann notwendig sein. Solche Patienten benötigen möglicherweise eine erhöhte Dosis des zu inhalierenden Budesonids und eine kurzzeitige Behandlung mit systemischen Corticosteroiden kann erforderlich werden. Ein schnell wirkender zu inhalierender Bronchodilatator sollte als „Notfallmedikament“ eingesetzt werden, um akute Asthmaanfälle zu lindern.

Besondere Betreuung und adäquate spezifische therapeutische Kontrolle benötigen Patienten mit aktiver und auch mit inaktiver Lungentuberkulose bevor die Behandlung mit zu inhalierendem Budesonid begonnen werden kann. Ebenso müssen Patienten mit einer Pilzkrankung, einer viralen Erkrankung oder anderen Infektionen der Atemwege engmaschig überwacht und besonders betreut werden; Budesonid sollte nur angewendet werden, wenn diese Patienten auch eine angemessene Behandlung solcher Infektionen erhalten.

Bei Patienten mit exzessiver, muköser Sekretion in den Atemwegen kann eine Kurzzeit-Therapie mit oralen Corticosteroiden notwendig sein.

Bei Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion kann die Behandlung mit zu inhalierendem Budesonid zu einer reduzierten Eliminationsrate und daher zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit führen. Es können somit systemische Effekte resultieren und daher sollte die HPA Achsenfunktion regelmäßig überwacht werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol, HIV-Protease-Inhibitoren oder anderen potenten CYP3A4 Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, sollte das Zeitintervall zwischen der Anwendung der beiden Arzneimittel so lang wie möglich gewählt werden.

Neuere epidemiologische Studien zeigen eine erhöhte Pneumonie-Inzidenz bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit inhalativen Corticosteroiden behandelt werden (adjustierte Odds Ratio: 1,7).

Daher sollte BUDENOBRONCH nur mit Vorsicht bei Patienten verwendet werden, de-

ren Atemwegserkrankung möglicherweise durch eine COPD mit verursacht wird.

Sehstörung

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

BUDENOBRONCH muss mittels eines Düsen-Verneblers angewendet werden. Ein Ultraschall-Vernebler ist nicht anzuwenden, da er für die Verneblung der Suspension nicht geeignet ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

BUDENOBRONCH kann die Wirksamkeit von inhalativen Beta-2-Sympathomimetika verstärken.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistat-haltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sein denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Der Metabolismus von Budesonid erfolgt vorwiegend über CYP3A4. Daher können Inhibitoren dieses Enzyms, wie beispielsweise Ketoconazol und Itraconazol, die systemische Belastung mit Budesonid auf ein Mehrfaches erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Da keine Daten vorliegen, die eine Dosierungsempfehlung unterstützen würden, sollte diese Kombination vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte das Zeitintervall zwischen der Anwendung von Ketoconazol und Budesonid so lang wie möglich gewählt und eine Reduktion der Budesonid-Dosis in Betracht gezogen werden.

Begrenzte Daten über die Interaktion von hochdosiertem inhaliertem Budesonid deuten darauf hin, dass ein deutlicher Anstieg des Plasmaspiegels (im Durchschnitt um das Vierfache) bei der gleichzeitigen Behandlung mit Itraconazol 200mg zweimal täglich und inhaliertem Budesonid (Einmaldosis von 1000 µg) auftreten kann.

Andere potente CYP3A4 Inhibitoren wie Erythromycin, Clarithromycin, Ritonavir und Sa-

quinavir können ebenfalls einen merklichen Anstieg der Budesonid-Konzentration im Plasma hervorrufen.

Cimetidin hat einen schwachen aber klinisch unbedeutenden, hemmenden Effekt auf die hepatische Metabolisierung von Budesonid.

Bei Frauen, die mit Östrogenen und kontrazeptiven Steroiden behandelt wurden, wurden erhöhte Corticosteroid-Konzentrationen im Plasma sowie stärkere Effekte von Corticosteroiden beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Budesonid und Einnahme von niedrigdosierten kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde dagegen kein Effekt beobachtet.

Der suppressive Effekt auf die adrenale Funktion ist additiv, wenn eine gleichzeitige Einnahme mit systemischen oder intranasalen Steroiden erfolgt.

Aufgrund der Suppression der adrenalen Funktion können die Ergebnisse eines ACTH-Stimulationstests zur Diagnose der Hypophyseninsuffizienz verfälscht werden (niedrige Werte).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die meisten Resultate prospektiver epidemiologischer Studien und weltweiter Postmarketing-Daten ergaben kein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko für den Fetus und das neugeborene Kind durch die Anwendung von inhalativem Budesonid während der Schwangerschaft. Eine adäquate Asthmatherapie während der Schwangerschaft ist sowohl für den Fetus als auch für die Mutter wichtig. Wie auch bei anderen Arzneimitteln, die während der Schwangerschaft verabreicht werden, sollte der Nutzen der Budesonid-Anwendung für die Mutter gegen das Risiko für den Fetus abgewogen werden.

Stillzeit

Budesonid geht in die Muttermilch über. Bei Anwendung therapeutischer Dosen von Budesonid sind jedoch keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Budesonid kann daher während der Stillzeit angewendet werden. Bei stillenden Frauen führte die Erhaltungstherapie von Asthma mit inhaliertem Budesonid (zweimal täglich 200 oder 400 µg) zu einer vernachlässigbaren systemischen Exposition der gestillten Kinder mit Budesonid.

Die täglich vom Säugling aufgenommene Dosis wurde in einer pharmakokinetischen Studie für beide Dosierungen auf 0,3% der täglichen Dosis der Mutter geschätzt. Die durchschnittlichen Plasmaspiegel beim Kind wurden auf 1/600 der im Plasma der Mutter aufgetretenen Konzentration geschätzt, wobei von einer vollständigen oralen Bioverfügbarkeit beim Kind ausgegangen wurde. Die Budesonid-Konzentrationen in den Plas-

maproben der Kinder lagen alle unterhalb der Nachweisgrenze.

Unter Berücksichtigung der Daten zu inhaliertem Budesonid und der Tatsache, dass die Pharmakokinetik von Budesonid nach nasaler, inhalativer, oraler und rektaler Anwendung im klinisch relevanten Dosisbereich dosisproportional ist, wird davon ausgegangen, dass die Exposition beim gestillten Kind bei therapeutischen Dosierungen von Budesonid niedrig ist.

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

Zu inhalierendes Budesonid hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Reizungen der Gesichtshaut als Beispiel einer Überempfindlichkeitsreaktion sind in einigen Fällen bei Benutzung eines Verneblergeräts mit Gesichtsmaske beobachtet worden. Um Reizungen vorzubeugen, empfiehlt es sich, nach der Inhalation mit einer Gesichtsmaske das Gesicht zu waschen.

In Placebo-kontrollierten Studien wurde Katarakt auch gelegentlich in der Placebo-Gruppe berichtet.

Klinische Studien mit 13.119 Patienten unter

inhalativem Budesonid und 7.278 Patienten unter Placebo wurden zusammenfassend ausgewertet. Die Häufigkeit der Nebenwirkung Angstgefühl betrug 0,52% unter inhalativem Budesonid und 0,63% unter Placebo; die von Depression war 0,67% unter inhalativem Budesonid und 1,15% unter Placebo.

Bei Patienten mit neu diagnostizierter COPD, die eine Behandlung mit inhalativen Corticosteroiden beginnen, ist das Risiko einer Pneumonie erhöht.

Dennoch zeigte die gewichtete Auswertung von 8 gepoolten klinischen Studien mit 4643 COPD-Patienten, die mit Budesonid behandelt wurden, und 3643 Patienten, die randomisiert ohne inhalative Corticosteroide behandelt wurden, kein erhöhtes Risiko einer Pneumonie.

Die Ergebnisse der ersten sieben dieser acht Studien wurden als Meta-Analyse publiziert.

Die Behandlung mit inhalativem Budesonid kann eine Candidainfektion im Mund-Rachenraum auslösen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass die Candida-Infektion weniger häufig entsteht, wenn die Inhalation vor dem Essen durchgeführt wird und/oder wenn der Mund nach der Inhalation ausgespült wird.

In den meisten Fällen spricht diese Erscheinung auf ein topisches Antimykotikum an, ohne dass die Behandlung mit dem zu inhalierenden Budesonid unterbrochen werden muss.

Ein Husten kann üblicherweise verhindert werden, wenn ein Beta-2-Agonist (z.B. Terbutalin) 5–10 Minuten vor der Anwendung von BUDENOBronch inhaliert wird.

Gelegentlich können Anzeichen oder Symptome systemischer Glucocorticoid-Nebenwirkungen bei der inhalativen Anwendung von Glucocorticosteroiden auftreten, die wahrscheinlich von der Dosis, der Anwendungsdauer, begleitender und vorangegangener Glucocorticosteroid-Exposition sowie der individuellen Empfindlichkeit abhängig sind.

Mögliche systemische Effekte schließen eine adrenale Suppression, eine Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, eine Minderung der Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom sowie eine Anfälligkeit für Infektionen ein. Die Fähigkeit auf Stresssituationen zu reagieren, kann vermindert sein. Die beschriebenen systemischen Effekte treten jedoch weniger häufig bei inhalativ angewendetem Budesonid als bei einer oralen Corticosteroid-Therapie auf.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund des Risikos einer Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen sollte das Wachstum regelmäßig kontrolliert

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Candidose im Mund-Rachenraum
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Sofortige und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen* einschließlich Exanthem, Kontaktdermatitis, Urtikaria, Angioödem und anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Selten	Anzeichen systemischer Glucocorticosteroidwirkungen einschließlich adrenaler Suppression und Wachstumsverzögerungen**
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Katarakt*, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Glaukom
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angstgefühl*, Depression*
	Selten	Ruhelosigkeit, Nervosität, Verhaltensänderungen (vorwiegend bei Kindern)
	Nicht bekannt	Schlafstörungen, psychomotorische Hyperaktivität, Aggressivität
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums	Häufig	Heiserkeit, Husten, Reizung des Rachens
	Selten	Bronchospasmus, Dysphonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Irritationen der Mundschleimhaut, Schluckbeschwerden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Blutergüsse, Hautreaktionen, Pruritus, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Muskelkrampf
	Selten	Wachstumsverzögerung
Untersuchungen	Sehr selten	Verminderung der Knochendichte
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Tremor

* siehe unter „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“: Reizungen der Gesichtshaut, Katarakt, Angstgefühl, Depression

** siehe unter „Kinder und Jugendliche“

werden, wie in Abschnitt 4.4 beschrieben.

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

Symptome:

Eine akute Überdosierung von Budesonid stellt normalerweise kein klinisches Problem dar. Die einzige gesundheitsgefährdende Wirkung nach einer großen Menge der inhalierten Suspension innerhalb einer kurzen Zeitspanne ist eine Suppression der Cortexfunktion.

Im Falle der chronischen Anwendung sehr hoher Dosen kann ein gewisses Ausmaß einer Cortexatrophie zusätzlich zu der adrenokortikalen Suppression die Folge sein.

Behandlung:

Akute Überdosierung:

Akute Maßnahmen müssen nicht getroffen werden. Die Behandlung mit Budesonid sollte auf dem niedrigsten möglichen Niveau der Erhaltungsdosis fortgeführt werden; die adrenokortikale Funktion wird sich innerhalb von 1–2 Tagen eigenständig wiederherstellen.

Chronische Überdosierung:

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen Glucocorticoide
ATC-Code: R03 BA 02

Budesonid ist ein Glucocorticosteroid mit hoher lokaler antiinflammatorischer Wirkung.

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkungsmechanismus von Glucocorticosteroiden in der Behandlung von Asthma ist nicht vollständig aufgeklärt. Die antiinflammatorische Wirkung (einschließlich der auf T-Zellen, eosinophile

Zellen und Mastzellen) sowie die Hemmung der Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren und die Hemmung der zytokinvermittelten Immunantwort sind wahrscheinlich bedeutend.

Die Wirkung von Budesonid, gemessen als Affinität an den Glucocorticoidrezeptoren, ist ungefähr 15-mal stärker als die von Prednisolon.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer klinischen Studie mit Asthmapatienten, in der inhaliertes und orales Budesonid mit Placebo verglichen wurden, wurde gezeigt, dass inhaliertes Budesonid eine im Vergleich zu oralem Budesonid statistisch signifikant bessere Wirkung hatte. Der therapeutische Effekt normal üblicher Dosen von inhalativem Budesonid kann daher hauptsächlich als direkte Wirkung auf die Atemwege erklärt werden.

Bei Tests mit Versuchstieren und mit Patienten konnte die antianaphylaktische und antiinflammatorische Wirkung von Budesonid gezeigt werden.

Diese Wirkung hat sich in einer reduzierten Verengung der Bronchien, sowohl bei der allergischen Sofort- als auch der Spätreaktion, gezeigt.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Budesonid die Reaktivität der Atemwege auf Histamin und Metacholine bei hyperreaktiven Patienten vermindert. Die Behandlung mit inhalativem Budesonid wurde angewendet, um nachhaltig ein durch Belastung induziertes Asthma zu verhindern.

Einfluss auf die Plasmacortisolkonzentration

Studien, in denen gesunde Probanden mit Budesonid-Suspension für einen Vernebler behandelt wurden, haben einen dosisabhängigen Einfluss auf die Plasma- und Urincortisolwerte gezeigt. Anhand von ACTH-Tests wurde gezeigt, dass Budesonid-Suspension für einen Vernebler in den empfohlenen Dosierungen einen signifikant geringeren Einfluss auf die Nebennierenfunktion hat als Prednison 10 mg.

Budesonid, angewendet an Erwachsenen in Dosen bis zu 1600 µg täglich über 3 Monate und an Kindern in Dosen bis zu 800 µg täglich, zeigte keine klinisch relevanten Änderungen in den Plasmacortisolwerten oder in der Reaktion auf die ACTH Stimulation. Langzeitbeobachtungen über bis zu 52 Wochen belegen, dass die HPA-Achse nicht supprimiert wurde.

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit – Asthma

Die Wirksamkeit von Budesonid-Suspension für einen Vernebler wurde im Rahmen einer Vielzahl von Studien bewertet, und es wurde gezeigt, dass Budesonid-Suspension für einen Vernebler sowohl bei Erwachsenen

als auch bei Kindern bei ein- oder zweimal täglicher Anwendung zur prophylaktischen Behandlung von persistierendem Asthma wirksam ist. Einige Beispiele von repräsentativen Studien sind unten aufgeführt.

Klinische Wirksamkeit – Krupp

Eine Reihe von Studien bei Kindern mit Krupp haben Budesonid-Suspension für einen Vernebler mit Placebo verglichen. Beispiele von repräsentativen Studien, die die Anwendung von Budesonid-Suspension für einen Vernebler für die Behandlung von Kindern mit Krupp bewertet haben, sind unten aufgeführt.

Wirksamkeit bei Kindern mit leichtem bis mittelschwerem Krupp

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 87 Kindern (im Alter von 7 Monaten bis 9 Jahren), die mit der Diagnose Krupp ins Krankenhaus eingeliefert wurden, wurde durchgeführt, um zu bestimmen, ob Budesonid-Suspension für einen Vernebler den Krupp-Symptomscore verbessert oder die Zeit des Krankenhausaufenthaltes verkürzt. Es wurde eine initiale Dosis von Budesonid-Suspension für einen Vernebler (2 mg) oder Placebo angewendet, gefolgt von entweder 1 mg Budesonid-Suspension für einen Vernebler oder Placebo alle 12 Stunden. Budesonid-Suspension für einen Vernebler verbesserte statistisch signifikant den Krupp-Score nach 12 und 24 Stunden und nach 2 Stunden bei Patienten mit einem initialen Krupp-Symptomscore über 3. Zudem wurde die Aufenthaltsdauer um 33 % verkürzt.

Wirksamkeit bei Kindern mit mittelschwerem bis schwerem Krupp

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie verglich die Wirksamkeit von Budesonid-Suspension für einen Vernebler mit Placebo bei der Behandlung von Krupp bei 83 Kleinkindern und Kindern (im Alter von 6 Monaten bis zu 8 Jahren), die aufgrund von Krupp ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Die Patienten erhielten entweder 2 mg Budesonid-Suspension für einen Vernebler oder Placebo alle 12 Stunden für maximal 36 Stunden oder bis sie aus dem Krankenhaus entlassen wurden. Der Gesamt-Krupp-Symptomscore wurde nach 0, 2, 6, 12, 24, 36 und 48 Stunden nach der initialen Gabe bewertet. Nach 2 Stunden zeigten Budesonid-Suspension für einen Vernebler und Placebo eine vergleichbare Verbesserung des Krupp-Symptomscores ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nach 6 Stunden war der Krupp-Symptomscore in der Gruppe, die Budesonid-Suspension für einen Vernebler erhielt, im Vergleich zu der Placebo-Gruppe statistisch signifikant verbessert. Diese Verbesserung war gegenüber der Placebo-Gruppe nach 12 und 24 Stunden ähnlich deutlich.

Sowohl die Asthmaerkrankung als auch inhalative Glucocorticoide können das Län-

genwachstum beeinflussen. In drei prospektiven, randomisierten, offenen, nicht verblindeten Studien mit 519 Kindern (im Alter von 8 Monaten bis zu 9 Jahren) wurde die Wirkung von Budesonid-Suspension für einen Vernebler auf das Längenwachstum untersucht. Die Studien zeigten keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das Längenwachstum der Kinder, die entweder mit Budesonid-Suspension für einen Vernebler oder mit einer konventionellen Asthmatherapie behandelt wurden. Zwei Studien (N=239 und jeweils 72 Patienten) zeigten ein um 7 mm und 8 mm erhöhtes Längenwachstum nach einem Jahr Behandlung mit Budesonid-Suspension für einen Vernebler im Vergleich mit einer konventionellen Asthmatherapie (nicht statistisch signifikant), während eine Studie (N=208) ein um 8 mm geringeres Längenwachstum nach einem Jahr Behandlung mit Budesonid-Suspension für einen Vernebler im Vergleich mit einer konventionellen Asthmatherapie zeigte (statistisch signifikanter Unterschied).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die systemische Verfügbarkeit von Budesonid bei Erwachsenen nach Anwendung der Budesonid-Suspension für einen Vernebler mittels eines Düsen-Verneblers liegt bei ca. 15% der deklarierten Dosis, bzw. bei 40–70% der über das Mundstück an den Patienten abgegebenen Dosis. Ein Bruchteil der systemisch verfügbaren Dosis ist auf eine verschluckte Menge der Suspension zurückzuführen. Die maximale Plasma-Konzentration nach einer einzelnen Dosis von 2 mg ist 10–30 Minuten nach Beginn der Inhalation erreicht und liegt bei ca. 4 nmol/l.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Budesonid beträgt ungefähr 3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt im Mittel 85–90%.

Biotransformation

Budesonid wird in sehr hohem Maße (ca. 90%) bei der ersten Leberpassage zu Metaboliten mit niedrigerer Glucocorticosteroidaktivität metabolisiert. Die Glucocorticosteroidaktivität der Hauptmetaboliten 6-beta-Hydroxybudesonid und 16-alpha-Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1% der Budesonid-Aktivität. Damit sind systemische Bioverfügbarkeit und Toxizität begrenzt. Budesonid wird hauptsächlich über CYP3A4, eine Untergruppe des Cytochrom-P450-Systems, metabolisiert.

Elimination

Die Metabolite von Budesonid werden unverändert oder in konjugierter Form hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Unverändertes Budesonid wurde im Urin nicht gefunden. Die systemische Clearance von Budesonid bei gesunden Erwachsenen ist hoch (ca. 1,2 l/min), die Eliminations-Halbwertszeit von Budesonid nach einer intravenösen Anwendung liegt bei 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 bei Erwachsenen. Die terminale Halbwertszeit von Budesonid nach Inhalation beträgt bei asthmatischen Kindern ungefähr 2,3 Stunden. Diese entspricht ungefähr der von gesunden Erwachsenen. Bei asthmatischen Kindern von 4 bis 6 Jahren beträgt die systemische Verfügbarkeit von Budesonid nach einer Anwendung von Budesonid-Suspension über einen Düsenvernebler (Pari LC Jet Plus[®] mit Pari Master Compressor[®]) ungefähr 6% von der abgemessenen Dosis und 26% der über das Mundstück abgegebenen Dosis an den Patienten. Die systemische Verfügbarkeit bei Kindern beträgt ungefähr die Hälfte der von gesunden Erwachsenen. Die maximale Plasmakonzentration, die nach etwa 20 Minuten nach Beginn der Verneblung eintritt, beträgt ungefähr 2,4 nmol/l bei asthmatischen Kindern von 4 bis 6 Jahren nach einer 1-mg-Dosis. Die Exposition (C_{max} und AUC) von Budesonid nach der Anwendung von einer Einzeldosis von 1 mg mittels Vernebler ist bei Kindern im Alter von 4 bis 6 Jahren vergleichbar mit der von gesunden Erwachsenen, die die gleiche Dosis mit dem gleichen Vernebler erhielten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu chronischer Toxizität, Genotoxizität und Karzinogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für Menschen in den in der Therapie üblichen Dosen erkennen.

Glucocorticoide, einschließlich Budesonid, haben teratogene Effekte in Tieren hervorgerufen, einschließlich Gaumenspalten und Skelettmissbildungen. Im Rahmen der empfohlenen Dosisrichtlinien wird das Auftreten ähnlicher Effekte beim Menschen als unwahrscheinlich beurteilt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph. Eur.)
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Citronensäure
Natriumcitrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen des Sachets kann die Ampulle ungeöffnet für 3 Monate gelagert werden.

Der Inhalt einer Ampulle ist innerhalb von 12 Stunden nach Öffnung zu verwenden.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LDPE Ampulle mit 2 ml Suspension für einen Vernebler.

Packungsgrößen: Tri-laminat Foliensachets mit 5, 20, 40 und 60 Ampullen (in Streifen von 5 Ampullen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

BUDENOBRONCH kann mit einer 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung und mit Lösungen von Terbutalin, Salbutamol, Natriumcromoglicat oder Ipratropiumbromid gemischt werden.

Nur zur einmaligen Anwendung. Unverbrauchte Suspension ist zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Straße 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44
Internet: www.infectopharm.com
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

BUDENOBRONCH 0,5 mg/2 ml: 62412.00.00
BUDENOBRONCH 1,0 mg/2 ml: 62412.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.06.2005/29.05.2009

10. STAND DER INFORMATION

04/2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig