

## FACHINFORMATION

### (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Budair® 200 Mikrogramm pro Sprühstoß – Dosieraerosol

#### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Sprühstoß (0,05 ml) enthält 200 Mikrogramm abgegebene Menge Budesonid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Budair enthält 8,4 mg Ethanol pro Sprühstoß.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung mit Tetrafluorethan (HFA 134a – Norfluran) als Treibmittel

Aussehen: klare, farblose Lösung.

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

##### 4.1 Anwendungsgebiete

Asthma bronchiale und chronisch obstruktive Bronchitis, wenn eine Glukokortikoidtherapie erforderlich ist.

Budair®200 Mikrogramm pro Sprühstoß – Dosieraerosol wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 – 18 Jahren.

##### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

###### *Dosierung*

Die Dosierung sollte individuell und dem Schweregrad der Erkrankung angepasst erfolgen.

Grundsätzlich ist dazu die niedrigst mögliche Dosis zu ermitteln und anzuwenden. Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

*Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren:*

2 mal täglich 1-2 Sprühstöße (400 – 800 Mikrogramm Budesonid täglich). Während schwerer Asthmaperioden kann die maximale Tagesdosis auf 1600 Mikrogramm angehoben werden

*Kinder unter 12 Jahren:*

2 mal täglich 1 Sprühstoß (400 Mikrogramm Budesonid täglich). In schweren Fällen von Asthma können bis zu 800 Mikrogramm täglich in geteilten Dosen notwendig werden. Nach Stabilisierung des Asthmas sollte auf die niedrigst wirksame Dosis reduziert werden.

*Ältere Patienten  $\geq$  65 Jahren:*

Dosierung wie für Erwachsene.

###### *Art der Anwendung*

## Zur Inhalation

Kinder sollten Budesonid-Aerosole nur unter Aufsicht von Erwachsenen benutzen.

Es wird empfohlen, nach der Inhalation den Mund mit lauwarmem Wasser auszuspülen um das Risiko von oropharyngealen Candida-Infektionen zu minimieren.

Die Anwendung soll vor den Mahlzeiten erfolgen.

Der Arzt sollte den Patienten hinsichtlich der Inhalationstechnik einweisen und beobachten, damit ein synchroner Ablauf zwischen Sprühstoß und Einatmen stattfindet und somit eine optimale Verteilung des Wirkstoffes in der Lunge erzielt wird.

Budair® 200 Mikrogramm pro Sprühstoß - Dosieraerosol sollte nicht in kaltem Zustand (unter 15° C) angewendet werden, da es sonst zu einem therapeutischen Wirkungsverlust kommen kann. Daher sollte das Dosieraerosol in der kalten Jahreszeit unbedingt vor Kälte geschützt werden.

Budair® 200 Mikrogramm pro Sprühstoß wird mittels Dosieraerosol inhaliert. Bei Anwendung muss das Ventil (Mundstück) nach unten gerichtet sein (siehe folgende Hinweise).

*Funktionskontrolle des Inhalators:* Vor dem ersten Gebrauch oder wenn der Inhalator länger als 3 Tage nicht verwendet worden ist, sollte der Sicherheitsverschluss (= Schutzkappe) des Mundstückes entfernt werden, indem ein leichter Druck auf beide Seiten ausgeübt wird. Das Mundstück sollte nun überprüft werden, ob es innen und außen sauber ist und keine Fremdkörper vorhanden sind. Danach wird ein Sprühstoß in die Luft freigesetzt, um zu prüfen, ob der Inhalator richtig funktioniert.

Um einen vollen therapeutischen Erfolg zu erreichen, ist es nötig, dass sich der Patient genau an die Hinweise für die Handhabung hält.

1. Das Druckbehältnis zwischen Daumen und Zeigefinger, mit dem Behälterboden nach oben halten.
2. Schutzkappe abnehmen.
3. Gleichmäßig ausatmen und das Mundstück mit den Lippen fest umschließen.
4. Gleichmäßig und tief durch den Mund einatmen und gleichzeitig einmal auf den oberen Teil des Inhalators drücken um einen Sprühstoß freizusetzen. Nach der Inhalation die Luft so lange wie möglich anhalten. Sobald die verschriebene Anzahl an Inhalationen durchgeführt wurde, die Schutzkappe wieder aufsetzen.

Das Mundstück sollte immer sauber gehalten werden. Für die Reinigung entfernen Sie das Druckbehältnis und spülen das Mundstück mit lauwarmem Wasser. An einem warmen Ort trocknen lassen.

Die Anwendung bei Kindern sollte durch einen Erwachsenen überwacht werden. Es ist sinnvoll, die Nasenlöcher des Kindes während der Inhalation zuzuhalten.

## ***Dauer der Anwendung***

Der Patient sollte darüber informiert werden, dass wohl eine Erleichterung des Asthmas schon innerhalb von 24 Stunden nach Therapiebeginn erfolgen kann, die volle Wirkung von Budair® erst einige Tage (in seltenen Fällen erst nach zwei bis vier Wochen) nach Therapiebeginn eintritt. Um den Behandlungserfolg zu sichern, ist eine regelmäßige Fortführung der Behandlung erforderlich. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der klinischen Symptomatik.

Der Patient sollte darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Behandlung mit inhaliertem

Budesonid eine prophylaktische Therapie darstellt und daher, auch wenn der Patient keine Asthmasymptome verspürt, regelmäßig inhaliert werden soll.

### 4.3 Gegenanzeigen

Budair® 200 Mikrogramm pro Sprühstoß – Dosieraerosol darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei unbehandelten Lungenmykosen und Lungentuberkulose,
- bei schweren viralen und bakteriellen Infektionen der Atemwege.

Im Status asthmaticus ist die Behandlung mit Budair® unwirksam.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

*Vorsicht ist geboten bei:*

- Patienten, besonders Kindern, unter immunsuppressiver Therapie und/oder mit Windpocken und Masern.

**Budair® dient nicht zur raschen Symptombefreiung bei akuten Asthmaanfällen.**

Im Fall eines akuten Asthmaanfalles ist die Behandlung mit einem inhalativen kurzwirksamen Bronchodilatator notwendig. Wenn der Patient findet, dass diese Behandlung mit einem kurzwirksamen Bronchodilatator nicht ausreichend wirksam ist, oder wenn mehr Inhalationen als gewöhnlich benötigt werden, ist besondere medizinische Aufmerksamkeit notwendig. In dieser Situation ist eine verstärkte entzündungshemmende Therapie, z.B. mit höheren Budesoniddosen oder oralen Kortikosteroiden in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten mit Magen-Darm-Geschwüren ist eine strenge ärztliche Überwachung während der gesamten Therapiedauer angebracht.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die von einer systemischen Glukokortikoidtherapie auf eine Therapie mit Budair® umgestellt werden. Todesfälle, die auf Nebennierenrindeninsuffizienz zurückzuführen waren, wurden beobachtet.

Bei gleichzeitigen Lungenmykosen oder einer Lungentuberkulose sollte das Aerosol nur bei Durchführung einer gezielten Chemotherapie eingesetzt werden.

Während der inhalativen Therapie mit Kortikosteroiden kann orale Candidose auftreten. Diese Infektion erfordert eine Antimykotika-Behandlung. Bei einigen Patienten kann das Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe auch Abschnitt 4.2). Um das Risiko für eine orale Candidose und Heiserkeit zu reduzieren, sollte den Patienten geraten werden, nach jeder Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden den Mund gründlich auszuspülen oder die Zähne zu putzen.

Bei bakterieller Exazerbation der Atemwegserkrankung ist eine adäquate Antibiotikatherapie durchzuführen. Vor Anwendung der inhalativen Therapie mit Budair® empfiehlt sich der zusätzliche Gebrauch eines Beta-2-Sympathomimetikums. Akute Exazerbationen bei Asthma können eine gleichzeitige kurzdauernde Behandlung mit oralen Steroiden erfordern. Gegebenenfalls ist auch eine gleichzeitige Anwendung mittels einer Inhalationshilfe möglich.

Kinder sollten Budair® nur unter Aufsicht eines Erwachsenen und nur nach Vorschrift des Arztes anwenden. Kinder, die unter einer Behandlung mit Immunsuppressiva stehen, sind empfänglicher für Infektionserkrankungen als gesunde Kinder. Der Krankheitsverlauf bei

Windpocken und Masern z.B. kann bei Kindern mit immunsuppressiver Kortikoidtherapie schwerwiegend sein. Bei solchen Kindern, oder bei Kindern, die diese Krankheiten noch nicht hatten, sollte besondere Vorsicht angewandt werden, um die Erkrankung zu vermeiden. Bei Erkrankung ist eine Behandlung mit Varicella-zoster-Immunglobulin oder zusammen mit i.v. Immunglobulin, sofern es zweckdienlich erscheint, angezeigt. Bei Windpocken kann eine antivirale Therapie in Betracht gezogen werden.

Wenn jedoch eine Virusinfektion der oberen Atemwege vorhanden ist, sollte der Patient seine reguläre Asthmamedikation beibehalten. Bei Patienten, von denen man weiß, dass sie bei einer respiratorischen Virusinfektion rasch verfallen, sollte eine kurze orale Kortikosteroidbehandlung erwogen werden.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Virusinfektionen bei Patienten, die unter regulärer Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden stehen, signifikant weniger Probleme verursachen.

Besonders bei hohen Dosierungen, die für längere Zeiträume verschrieben werden, können systemische Effekte von inhalativen Kortikosteroiden auftreten. Diese Effekte treten mit weit geringerer Wahrscheinlichkeit auf als bei oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Effekte beinhalten Cushing-Syndrom, Cushingoide Gesichtszüge, Unterdrückung der Nebennierenrinde, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verringerung der mineralischen Knochendichte, Katarakt, Glaukom und, seltener, Veränderungen der Psyche oder des Verhaltens, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern). Daher ist es wichtig, dass die Dosierung der inhalativen Kortikosteroide auf die niedrigst mögliche Dosis eingestellt wird, die eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhält.

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 aufrecht erhalten werden kann.

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.

Eine verringerte Leberfunktion beeinflusst die Ausscheidung von Kortikosteroiden und es kann zu reduzierter Eliminationsrate und Zunahme der systemischen Belastung kommen. Auf mögliche systemische Wirkungen sollte besonders geachtet werden. Bei diesen Patienten sollte die HPA-Achsen-Funktion regelmäßig überwacht werden.

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

Bei Patienten mit aktiver oder ruhender pulmonaler Tuberkulose ist besondere Vorsicht geboten, sowie bei Patienten mit Pilzinfektionen, viralen oder anderen Infektionen der Atemwege.

Wie bei anderen inhalativen Therapien kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, der sich sofort nach der Inhalation durch stark keuchendes Atmen bemerkbar macht. Wenn diese Symptome auftreten, sollte die Behandlung mit inhalativem Budesonid sofort abgesetzt, der Patient erneut untersucht, und wenn nötig eine alternative Behandlung in die Wege geleitet werden.

### ***Patienten, die unter oraler Glukokortikoidtherapie stehen***

Eine Reduzierung der oralen bzw. parenteralen Glukokortikoidtherapie und die Umstellung auf eine Therapie mit Budair® sollten erfolgen, wenn der Patient sich in einer stabilen Phase befindet. Eine hohe Dosis von Budair® sollte in Kombination mit der vorhergehenden oralen Steroidtherapie 10 Tage lang verabreicht werden. Danach soll die orale Dosis nur schrittweise reduziert werden, da Patienten mit einer oralen bzw. parenteralen Glukokortikoidtherapie oft eine eingeschränkte Nebennierenrindenfunktion zeigen. Diese steigert sich in der Regel nur langsam nach einer Senkung der systemischen Glukokortikoiddosis. Die orale bzw. parenterale Glukokortikoid-Tagesdosis wird, entsprechend dem Wohlbefinden des Patienten, im Abstand von einem Monat um 2,5 mg Prednison (bzw. Äquivalent) gesenkt. In vielen Fällen ist es möglich, durch eine Inhalationstherapie mit Budesonid mit einer niedrigeren systemischen Tagesdosis auszukommen. Tritt innerhalb der ersten Monate nach Umstellung auf Budesonid eine starke Belastung, wie z.B. eine schwere Infektion, Verletzung, chirurgische Operation oder eine akute Exazerbation mit verstärkter Verschleimung der Bronchien ein, sollte der Dosisbereich von Budesonid voll ausgeschöpft werden. Wenn erforderlich, kann eine zusätzliche orale Glukokortikoidmedikation erfolgen.

Bei der Umstellung von einer oralen Steroidtherapie auf Budair® kann der Patient wieder frühere Symptome wie Rhinitis, Ekzeme, Muskel- und Gelenkschmerzen bekommen. In diesen Fällen ist manchmal eine vorübergehende Erhöhung der oralen Steroiddosis notwendig. Der Verdacht auf eine generell unzureichende Steroidwirkung liegt nahe, wenn in seltenen Fällen Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten sollten.

### ***Patienten, die nicht unter oraler Glukokortikoidtherapie stehen***

Bei sehr starker Verschleimung der Bronchien kann das Eindringen von Budesonid in die Bronchialschleimhaut erheblich vermindert sein. In diesen Fällen empfiehlt sich eine kurzfristige hochdosierte orale bzw. parenterale Glukokortikoidtherapie, um einen besseren Zutritt des Aerosols an die Bronchialschleimhaut zu gewährleisten. Bei Beibehaltung der inhalativen Budesonid-Behandlung wird die orale bzw. parenterale Glukokortikoidtherapie schrittweise abgesetzt.

Eine verringerte Leberfunktion kann die Ausscheidung von Kortikosteroiden beeinflussen. Die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Budesonid ist bei Patienten mit Leberzirrhose und gesunden Probanden ähnlich. Nach oraler Einnahme von Budesonid wird die Pharmakokinetik durch eine kompromittierte Leberfunktion beeinflusst, was sich in erhöhter systemischer Verfügbarkeit ausdrückt. Das ist jedoch beim Dosieraerosol von geringer klinischer Bedeutung, da nach Inhalation der Beitrag des über den Magen-Darm-Trakt in den systemischen Kreislauf gelangenden Budesonids zur systemischen Verfügbarkeit relativ gering ist.

### ***Pneumonie bei COPD-Patienten***

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroiddosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden.

Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte haben bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie zu achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

### ***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.

***Achtung:*** Nicht in die Augen sprühen!

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Metabolisierung von Budesonid wird hauptsächlich über CYP3A4 katalysiert. Inhibitoren von CYP3A4, z.B. Ketoconazol und Itraconazol können daher zu einem deutlichen Anstieg der systemischen Budesonid-Konzentration führen, siehe auch Abschnitt 4.4. Da es keine Daten gibt um Dosierungsempfehlungen zu geben, sollte diese Kombination vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide.

Die wenigen, verfügbaren Daten über diese Wechselwirkung für hoch-dosiertes inhaliertes Budesonid zeigen dass es zu einem deutlichen (durchschnittlich 4-fachen) Anstieg des Plasmaspiegels kommen kann, wenn 1x täglich 200 mg Itraconazole gemeinsam mit inhaliertem Budesonid (Einmaldosis von 1000 µg) verabreicht werden.

Bei Frauen, die mit Oestrogen und kontrazeptiven Steroiden behandelt wurden, konnten erhöhte Plasmakonzentrationen und eine verstärkte Wirkungen von Kortikosteroiden beobachten werden; keine Effekte zeigten hingegen eine gemeinsame Verabreichung von Budesonid und niedrig dosierten oralen Kombinationsempfängnisverhütungsmitteln.

Da die Nebennierenfunktion unterdrückt werden kann, können ACTH-Stimulationstests zur Diagnose von Hypophyseninsuffizienz falsche Ergebnisse zeigen (niedrige Werte).

Das Produkt enthält geringe Mengen an Ethanol: 8,4 mg pro Sprühstoß, entsprechend 0,12 mg/kg pro Anwendung. Es besteht, besonders bei sensiblen Patienten, ein theoretisches Potential für Wechselwirkungen mit Disulfiram oder Metronidazol.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Schwangerschaft***

Die meisten Ergebnisse von prospektiven epidemiologischen Studien und weltweite Post-Marketing Erfahrung zeigen dass während der Schwangerschaft inhaliertes Budesonid kein erhöhtes Risiko an Nebenwirkungen für Fötus oder Neugeborenes hat. Für Fötus und Mutter ist es wichtig, eine entsprechende Asthmabehandlung während der Schwangerschaft beizubehalten.

Wie bei anderen in der Schwangerschaft eingesetzten Arzneimitteln, soll Budesonid nur

angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter potentielle Risiken für den Fötus überwiegt.

### ***Stillzeit***

Budesonid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Therapeutische Dosen an Budesonid zeigen keine Wirkung auf den Säugling. Budesonid kann während der Stillzeit angewendet werden.

Eine Erhaltungstherapie (200 oder 400 µg, 2x täglich) mit inhalativem Budesonid bei stillenden Müttern mit Asthma zeigt einen vernachlässigbaren systemischen Gehalt an Budesonid in gestillten Kindern.

In einer PK-Studie war für beide Dosierungen die geschätzte tägliche Dosis für das Kind 0,3 % der mütterlichen Dosis. Wird eine vollständige orale Bioverfügbarkeit für das Kind angenommen, dann wurde die durchschnittliche Plasmakonzentration bei Kindern auf 1/600 der Konzentration im mütterlichen Plasma geschätzt. Alle kindlichen Budesonid-Konzentrationen lagen unter dem Quantifizierungslimit.

Aus den Daten von inhaliertem Budesonid und den linearen PK Eigenschaften innerhalb der therapeutischen Dosisintervalle nach nasaler, inhalierter, oraler oder rektaler Verabreichung, wird gefolgert, dass das gestillte Kind niedrigen Dosen ausgesetzt ist.

### ***Fertilität***

Klinische Daten über Auswirkungen auf die Fertilität liegen im Moment nicht vor.

## **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**

- Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Frequenz aufgelistet. Die Häufigkeit des Auftretens wird nach folgenden Häufigkeitskategorien 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).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	oropharyngeale Candidiasis, Pneumonie (bei COPD-Patienten)	<u>häufig</u>
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten und Sofort-Typ mit Hautausschlag, Dermatitis, Urtikaria, Angioödem und anaphylaktische Reaktion	<u>selten</u>
Endokrine Erkrankungen	Symptome von systemischer Kortikoidtherapie wie z.B. Unterdrückung der Nebennierenrinde und Wachstumsverzögerung*	<u>selten</u>

Psychiatrische Erkrankungen	Ängstlichkeit*, Depression*	gelegentlich
	Psychosen, Ruhelosigkeit, Nervosität, Verhaltensänderungen (vorwiegend bei Kindern)	selten
	Schlafstörungen, psychomotorische Hyperaktivität, Aggression	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor	gelegentlich
	Dysgeusia	sehr selten
Augenerkrankungen	Katarakt*, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)	gelegentlich
	Glaukom	nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten, Heiserkeit, Reizungen des Rachens	häufig
	Bronchospasmus	selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schluckbeschwerden	häufig
	Nausea, Glossodynie, Stomatitis, Mundtrockenheit	sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautatrophie, Pruritus, Erythem, Bluterguss	selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe	gelegentlich
	Rückenschmerzen	sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Irritation im Rachenraum	selten
Untersuchungen	verminderte Knochendichte	sehr selten

- \*Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Katarakt

In Placebo-kontrollierten Studien, wurde Katarakt in der Placebogruppe ebenfalls gelegentlich beobachtet.

#### Ängstlichkeit, Depression

Daten von klinischen Studien mit 13119 Patienten und 7278 Placebo-Patienten wurden gepoolt: Ängstlichkeit tritt mit einer Häufigkeit von 0,52 % nach inhaliertem Budesonid und 0,63 % bei Placebo-Patienten auf; die Häufigkeit für Depression beträgt 0,67 % nach inhaliertem Budesonid und 1,15 % bei Placebo-Patienten.

Gelegentlich können Anzeichen oder Symptome systemischer Effekte von inhalativen Kortikosteroiden auftreten, vermutlich abhängig von der Dosis, Dauer der Einnahme, begleitender oder vorausgegangener Behandlung mit Kortikosteroiden und individueller Sensibilität.

## **Paediatrische Bevölkerungsgruppe**

Wegen des Risikos der Wachstumsverzögerung bei Kindern, sollte das Wachstum, wie in Abschnitt 4.4. beschrieben, überwacht werden.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Bei Überdosierung von Budesonid ist allenfalls mit systemischen Wirkungen und Nebenwirkungen einer Glukokortikoidtherapie zu rechnen. Dennoch sollte Budair® schrittweise abgesetzt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Inhalationsmittel, Glucocorticoide, ATC-Code: R03BA02

Budesonid ist ein synthetisches Glukokortikoid mit einer starken lokal entzündungshemmenden Wirkung.

Der genaue Wirkmechanismus von Glukokortikosteroiden bei der Behandlung von Asthma ist nicht vollständig bekannt. Antientzündliche Wirkungen, wie die Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Cytokin-vermittelter Immunreaktionen sind wahrscheinlich wichtig. Die intrinsische Wirksamkeit von Budesonid, gemessen als Affinität zum Glukokortikoid-Rezeptor, beträgt etwa das 15fache der von Prednisolon.

Eine klinische Studie bei Asthmatikern, in der inhaliertes und oral verabreichtes Budesonid verglichen wurde, zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Wirksamkeit mit inhaliertem jedoch nicht mit oral verabreichtem Budesonid. Der therapeutische Effekt herkömmlicher Budesoniddosierungen kann daher weitgehendst durch die direkte lokale Wirkung auf die Atemwege erklärt werden.

Budesonid hat in Provokationsstudien an Mensch und Tier antianaphylaktische und antiinflammatorische Wirkungen, ausgedrückt durch verminderte Bronchialobstruktion sowohl bei der Sofortreaktion als auch bei der allergischen Spätreaktion, gezeigt. Budesonid verringert bei hyperreaktiven Patienten auch die Atemwegsreaktivität sowohl bei direkter als auch indirekter Provokation. Eine Inhalationstherapie mit Budesonid wirkt vorbeugend gegen belastungsinduziertes Asthma.

Inhalatives Budesonid verursachte bei empfohlenen Dosierungen in ACTH-Tests eine signifikant geringere Wirkung auf die Nebennierenfunktion als 10 mg Prednisolon. Bei der Verabreichung von Dosierungen bis zu 1600 µg täglich über einen Zeitraum von drei Monaten an Erwachsenen und bis zu 800 µg täglich an Kindern trat keine signifikante

Änderung der Plasmakortisolspiegel und der Reaktion auf eine ACTH-Stimulation auf. Langzeitbeobachtungen bis zu 52 Wochen bestätigen das Fehlen einer Suppression auf die Funktion der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse. Untersuchungen an gesunden Probanden mit Budair® zeigten dosisabhängige Wirkungen auf Plasma- und Urinkortisol.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach Inhalation mit dem Dosieraerosol beträgt die Deposition in den Lungen ca. 10 – 15% der bemessenen Dosis. Die maximale Plasmakonzentration nach oraler Inhalation einzelner Dosen von 1 mg Budesonid beträgt ca. 2 nmol/l und wird innerhalb von etwa 10 Minuten erreicht. Die systemische Verfügbarkeit von Budesonid via Dosieraerosol beträgt rund 26% der bemessenen Dosis, wobei 2/5 vom geschluckten Anteil herrühren.

Budesonid besitzt ein Verteilungsvolumen von ca. 3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt durchschnittlich 85 – 90%. Die Kinetik von Budesonid ist im klinisch relevanten Dosisbereich dosisproportional.

Budesonid wird bei der ersten Leberpassage in hohem Ausmaß (ca. 90%) im Metaboliten mit niedriger Glukokortikoidaktivität biotransformiert. Die Glukokortikosteroidaktivität des Hauptmetaboliten, 6 $\beta$ -Hydroxybudesonid und 16 $\alpha$ -Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1% der Aktivität von Budesonid.

Die Metaboliten von Budesonid werden direkt oder in Form von Konjugaten renal eliminiert. Unverändertes Budesonid wird im Urin nicht gefunden. Budesonid besitzt eine hohe systemische Clearance (ca. 1,2 l/min) und die Plasmahalbwertszeit nach i.v. Applikation beträgt 2 – 3 Stunden.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Toxizität

Ergebnisse aus Studien zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität zeigen, dass die systemischen Wirkungen von Budesonid, z.B. verminderte Zunahme an Körpergewicht, Atrophie der Lymphgewebe und der Nebennierenrinde, geringer oder ähnlich denen anderer Glukokortikosteroide sind.

### Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Budesonid, in 6 verschiedenen Testsystemen bewertet, zeigte keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen.

Die erhöhte Inzidenz von Gliomen im Gehirn männlicher Ratten, aufgetreten in einer Kanzerogenitätsstudie, konnten in einer Wiederholungsstudie, in der die Inzidenz von Gliomen, sowohl in den Kontroll-, als auch in den Verum-Gruppen (Budesonid, Prednisolon, Triamcinolon-Acetonid) vergleichbar war, nicht verifiziert werden.

Leberveränderungen (primäre hepatozelluläre Neoplasmen), die in der originalen Kanzerogenitätsstudie bei männlichen Ratten gefunden wurden, wurden in der Wiederholungsstudie sowohl mit Budesonid als auch mit den Referenz-Glukokortikosteroiden gefunden. Diese Effekte beruhen wahrscheinlich auf einem Rezeptoreffekt und repräsentieren daher einen Klasseneffekt.

Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass es keinerlei Hinweise darauf gibt, dass Budesonid oder andere Glukokortikoide Gliome im Gehirn oder primäre hepatozelluläre Neoplasmen beim Menschen induzieren.

### 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 schon von anderen Glukokortikoiden bekannten Veränderungen; diese waren bei Budesonid im Vergleich zu anderen topischen Glukokortikoiden jedoch oft weniger ausgeprägt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Glycerol

Ethanol (wasserfrei)

Tetrafluorethan (HFA 134a – Norfluran)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate.

### **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

Vor Hitze, direkter Sonnenbestrahlung und Frost schützen.

Behältnis steht unter Druck.

Nicht gegen Flammen oder auf glühende Gegenstände sprühen.

Nicht gewaltsam öffnen oder verbrennen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Unter Druck stehendes Aluminiumbehältnis mit dosierbarem Abgabeventil, Sprühvorrichtung und Schutzkappe.

1 Dosieraerosol (13,44 g) entsprechend mindestens 200 Sprühstößen.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

A-1010, Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-25785

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. März 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. August 2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2020

### **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.