

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buparid 0,25 mg Suspension für einen Vernebler

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 2 ml Ampulle enthält 0,25 mg Budesonid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Suspension für einen Vernebler.

Weiß bis gebrochen weiß Suspension.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Asthma bronchiale in den Fällen, wo Treibmittel- oder Pulverinhalatoren nicht geeignet sind.  
Buparid ist NICHT zur Behandlung akuter Asthmaanfälle indiziert.
- Behandlung von sehr schwerem Pseudokrapp (Laryngitis subglottica) während des Krankenhausaufenthaltes.
- Behandlung von akuten Exacerbationen bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) in den Fällen, in denen die Vernebelung von Budesonid angebracht ist.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### *Asthma bronchiale*

Die Dosierung von Buparid sollte an den Bedarf jedes einzelnen Patienten angepasst werden. Die Dosis sollte auf das Minimum reduziert werden, das zur Erhaltung einer guten Asthmakontrolle erforderlich ist. Die Tagesdosis sollte auf 2 Gaben pro Tag (morgens und abends) aufgeteilt werden. Bei unzureichender Wirksamkeit kann die Tagesdosis auch auf 3 oder 4 Einzelgaben aufgeteilt werden.

#### *Einleitung der Therapie*

Wird die Behandlung in Phasen mit schwerem Asthma und bei Reduktion oder Absetzen oraler Glucocorticosteroide begonnen, wird die in nachfolgender Tabelle angegebene Anfangsdosis empfohlen.

#### *Erhaltungstherapie*

Die Erhaltungsdosis ist individuell einzustellen und sollte die niedrigste Dosis sein, die den Patienten noch symptomfrei hält.

#### *Maximale Tagesdosis*

Die maximale Tagesdosis (2 mg Budesonid) für Kleinkinder ab dem 6. Monat und Kinder unter 12 Jahren sollte nur bei Kindern mit schwerem Asthma und nur für einen begrenzten Zeitraum in Erwägung gezogen werden.

Die empfohlene Dosis ist in Tabelle 1 angegeben:

Tabelle 1

	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis	Maximale Tagesdosis
Kleinkinder (6 Monate bis 23 Monate) und Kinder (2 Jahre bis 11 Jahre)	0,5-1 mg Budesonid zweimal täglich	0,25-0,5 mg Budesonid zweimal täglich	2 mg Budesonid
Jugendliche (12 Jahre bis 17 Jahre) und Erwachsene	1-2 mg Budesonid zweimal täglich	0,5-1 mg Budesonid zweimal täglich	4 mg Budesonid

Tabelle 2 Empfohlene Dosierung

Dosis in mg	Volumen von Buparid Suspension für einen Vernebler
	<b>0,25 mg</b>
0,25 mg	2 ml
0,5 mg	4 ml
0,75 mg	6 ml
1 mg	-
1,5 mg	-
2 mg	-

Für Dosen, die mit diesem Arzneimittel nicht realisierbar sind, stehen andere Wirkstärken des Arzneimittels zur Verfügung.

#### *Patienten unter Erhaltungstherapie mit oralen Glucocorticosteroiden*

Zu Beginn der Umstellung von oralen Steroiden auf Buparid sollte sich der Patient in einer relativ stabilen Phase befinden. Zu Beginn der inhalativen Steroidtherapie sollte die orale Steroiddosis schrittweise (z. B. jeden Monat um 2,5 mg Prednisolon oder Äquivalent) bis zur niedrigstmöglichen Dosis reduziert werden. Für weitere Informationen zum Absetzen oraler Corticosteroide siehe Abschnitt 4.4.

#### *Pseudokrapp*

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

#### *Akute Exacerbationen bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) in den Fällen, in denen die Vernebelung von Budesonid angebracht ist*

Patienten mit akuten COPD-Exazerbationen sollten mit Tagesdosen von 1-2 mg Buparid behandelt werden. Die Tagesdosis sollte bis zur klinischen Besserung auf 2 Einzelgaben im Abstand von 12 Stunden aufgeteilt werden.

### Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Zur Anwendung von inhalativem Budesonid bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion liegen keine Daten vor. Da Budesonid hauptsächlich über den Leberstoffwechsel eliminiert wird, sind bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose nach oraler Aufnahme erhöhte Serumspiegel zu erwarten.

### Art der Anwendung

Zur Inhalation.

### Anleitung zur korrekten Anwendung von Buparid

Zur Inhalation der Buparid Suspension für einen Vernebler ist ein Inhalationssystem mit Vernebler und Kompressor erforderlich. Buparid sollte mithilfe eines Düsenverneblers (PARI LC PLUS) und eines Kompressors (PARI Boy SX), ausgestattet mit einem Mundstück oder einer geeigneten Gesichtsmaske (PARI Baby Maske mit PARI Baby Winkel), verabreicht werden. Der Vernebler sollte an einen Luftkompressor mit einem Luftdurchsatz von 6-8 l/min angeschlossen werden und das Füllvolumen sollte 2-6 ml betragen. Die Verneblungszeit und die abgegebene Dosis sind vom Atemmuster und Füllvolumen abhängig.

Hinsichtlich der pulmonalen Inhalation und der Ablagerungsmuster von Verneblungssystemen, die in dem Entwicklungsprogramm nicht verwendet wurden, liegen keine Informationen vor; die Verwendung eines alternativen, nicht getesteten Verneblungssystems kann die pulmonale Ablagerung des Wirkstoffs verändern. Dies kann wiederum die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels verändern, sodass eine Dosisanpassung erforderlich werden kann.

Die Ampulle wird aus dem Folienstreifen entnommen, 30 Sekunden lang gut geschüttelt und durch Abdrehen des Flügelgriffs geöffnet. Der Inhalt der Ampulle wird vorsichtig in den Verneblerbehälter gedrückt. Die leere Ampulle ist zu entsorgen und das Oberteil des Verneblerbehälters wieder anzubringen.

Ausführliche Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

Nicht verwendete Suspension ist sofort zu verwerfen.

Der Patient sollte in die korrekte Anwendung von Buparid eingewiesen werden. Kinder sollten Buparid nur unter Aufsicht Erwachsener anwenden.

### Es ist wichtig, den Patienten anzuweisen.

- die Anleitung zur Anwendung des Verneblungssystems, die jedem Vernebler beiliegt, sorgfältig zu lesen
- dass Ultraschallvernebler für die Verabreichung von Buparid nicht geeignet sind und daher nicht verwendet werden dürfen
- den Mund nach der Inhalation mit Wasser auszuspülen, um das Risiko einer oropharyngealen Candida-Infektion zu minimieren
- das Gesicht nach Anwendung der Gesichtsmaske mit Wasser zu waschen, um Reizungen der Gesichtshaut vorzubeugen
- den Vernebler gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers angemessen zu reinigen und zu pflegen

## **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**

Buparid ist nicht zur raschen Linderung akuter Asthmaepisoden bestimmt, bei denen die Anwendung eines kurzwirksamen inhalativen Bronchodilators notwendig ist.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit aktiver oder inaktiver Lungentuberkulose sowie bei Patienten mit Pilz- oder Virusinfektionen der Atemwege erforderlich.

Nicht steroidabhängige Patienten: Eine therapeutische Wirkung wird üblicherweise innerhalb von 10 Tagen erreicht. Bei Patienten mit sehr starker Schleimsekretion in den Bronchien kann anfangs eine kurze (etwa 2-wöchige) zusätzliche Behandlung mit einem oralen Corticosteroid durchgeführt werden. Nach der Behandlung mit dem oralen Arzneimittel sollte die Therapie mit Buparid allein ausreichend sein.

Steroidabhängige Patienten: Zu Beginn der Umstellung von einem oralen Corticosteroid auf Buparid sollte sich der Patient in einer relativ stabilen Phase befinden. Zu Beginn der inhalativen Steroidtherapie sollte die orale Steroiddosis schrittweise (z. B. jeden Monat um 2,5 mg Prednisolon oder Äquivalent) bis zur niedrigstmöglichen Dosis reduziert werden. Für weitere Informationen zum Absetzen oraler Corticosteroide siehe Abschnitt 4.4.

Während der Umstellung von einer oralen Therapie auf Buparid ist die systemische Corticosteroidwirkung im Allgemeinen vermindert, was zum Auftreten allergischer oder arthritischer Symptome wie Rhinitis, Ekzem oder Muskel- und Gelenkschmerzen führen kann. Bei entsprechenden Beschwerden sollte eine spezifische Behandlung eingeleitet werden. Sollte es in seltenen Fällen zu Symptomen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen kommen, muss an eine generelle unzureichende Glucocorticosteroidwirkung gedacht werden. In diesen Fällen ist gelegentlich eine zeitweise Erhöhung der Dosis oraler Glucocorticosteroide erforderlich.

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann es zu einem paradoxen Bronchospasmus mit plötzlicher Verstärkung von pfeifenden Atemgeräuschen kommen. In diesem Fall sollte die Behandlung mit inhalativem Budesonid umgehend abgebrochen, der Patient untersucht und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Bei Patienten, bei denen eine Notfallbehandlung mit einem hochdosierten Corticosteroid oder eine Langzeittherapie mit der empfohlenen Maximaldosis des inhalativen Corticosteroids notwendig war, besteht möglicherweise auch das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenfunktion. Bei diesen Patienten können Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz auftreten, wenn sie starkem Stress ausgesetzt sind. In Stressphasen oder vor geplanten Operationen ist daher eine zusätzliche systemische Steroidtherapie in Erwägung zu ziehen.

Systemische Wirkungen können bei allen inhalativen Corticosteroiden auftreten, besonders, wenn sie in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verschrieben werden. Das Auftreten dieser Wirkungen ist jedoch unter einer Inhalationsbehandlung wesentlich weniger wahrscheinlich als unter oralen Corticosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, Cushing-ähnliche Merkmale, Unterdrückung der Nebennierenfunktion, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Seltener können eine Reihe von psychologischen Effekten oder Verhaltensstörungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzuständen, Depression oder Aggressivität (besonders bei Kindern) auftreten. Daher ist es wichtig, die Dosis des inhalativen Corticosteroids auf die niedrigste Dosierung einzustellen, bei der noch eine effektive Asthmakontrolle gewährleistet 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 Steroid-Dosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden. Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide. Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

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

#### Einfluss auf das Wachstum

Es wird empfohlen, die Größe von Kindern, die langfristig mit inhalativen Corticosteroiden behandelt werden, regelmäßig zu überprüfen. Wenn sich das Wachstum verlangsamt, sollte die Therapie mit dem Ziel überdacht werden, die Dosis des inhalativen Corticosteroids möglichst auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, bei der noch eine effektive Asthmakontrolle gewährleistet ist. Die Vorteile der Corticosteroidtherapie und die möglichen Risiken einer Wachstumshemmung sind sorgfältig gegeneinander abzuwägen. Zusätzlich sollte die Überweisung des Patienten an einen Spezialisten für pädiatrische Pneumologie in Betracht gezogen werden.

Buparid ist nicht zur raschen Linderung akuter Asthmaepisoden bestimmt, bei denen die Anwendung eines kurzwirksamen inhalativen Bronchodilators notwendig ist. Falls die Patienten die Behandlung mit einem kurzwirksamen Bronchodilator als unwirksam empfinden oder mehr Inhalationen als üblich benötigen, muss ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. In dieser Situation sollte die Notwendigkeit einer Intensivierung der regulären Therapie in Erwägung gezogen werden, z. B. höhere Dosen des inhalativen Budesonid oder die zusätzliche Gabe eines langwirksamen Beta-Agonisten oder ein Behandlungszyklus mit einem oralen Glucocorticosteroid.

Eine eingeschränkte Leberfunktion beeinträchtigt die Elimination von Corticosteroiden, was zu einer geringeren Eliminationsrate und zu einer höheren systemischen Exposition führt. Auf mögliche systemische Nebenwirkungen ist zu achten.

Die Plasmaclearance nach intravenöser Gabe von Budesonid war jedoch bei Patienten mit Leberzirrhose und gesunden Probanden ähnlich. Nach oraler Einnahme war die systemische Verfügbarkeit von Budesonid bei eingeschränkter Leberfunktion aufgrund des verminderten First-Pass-Metabolismus erhöht. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung für die Behandlung mit Buparid ist nicht bekannt, da keine Daten für inhalatives Budesonid vorliegen. Anstiege der Plasmaspiegel und somit ein erhöhtes Risiko systemischer Nebenwirkungen sind jedoch möglicherweise zu erwarten.

In-vivo-Studien haben gezeigt, dass die orale Gabe von Ketoconazol und Itraconazol (bekannte Inhibitoren der CYP3A4-Aktivität in der Leber und der Darmschleimhaut) zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Budesonid führt. Die gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol und Itraconazol, HIV-Proteasehemmern oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Abstand zwischen den entsprechenden Behandlungen so lang wie möglich sein. Eine Reduktion der Budesonid-Dosis sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Therapie mit inhalativen Corticosteroiden kann eine orale Candidose auftreten. Diese Infektion kann die Therapie mit einem geeigneten Antimykotikum und bei einigen Patienten den Abbruch der Behandlung erforderlich machen (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### 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.

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

Der Metabolismus von Budesonid wird vorwiegend durch CYP3A4 vermittelt. Inhibitoren dieses Enzyms, z. B. Ketoconazol und Itraconazol, können daher die systemische Exposition gegenüber Budesonid erhöhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Da keine Daten vorliegen, auf die sich eine

Dosisempfehlung stützen könnte, sollte die Kombination vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Abstand zwischen den entsprechenden Behandlungen so lang wie möglich sein. Eine Reduktion der Budesonid-Dosis kann ebenfalls in Betracht gezogen werden. Auch andere starke CYP3A4-Inhibitoren können die Budesonid-Plasmaspiegel wahrscheinlich deutlich erhöhen.

Begrenzte Daten zu dieser Wechselwirkung von hochdosiertem inhalativem Budesonid weisen darauf hin, dass es zu einem deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel (im Durchschnitt um das 4-fache) kommen kann, wenn einmal täglich 200 mg Itraconazol gleichzeitig mit inhalativem Budesonid (Einzeldosis von 1000 Mikrogramm) verabreicht werden.

Bei Frauen, die gleichzeitig mit Östrogenen und kontrazeptiven Steroiden behandelt wurden, sind erhöhte Plasmakonzentrationen sowie verstärkte Wirkungen der Corticosteroide beobachtet worden. Bei gleichzeitiger Einnahme von Budesonid und niedrigdosierten oralen Kombinationskontrazeptiva wurde jedoch keine derartige Wirkung festgestellt.

Aufgrund der möglicherweise unterdrückten Funktion der Nebennieren kann ein ACTH-Stimulationstest zur Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz falsche Ergebnisse liefern (niedrige Werte).

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

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

Wie bei anderen Arzneimitteln erfordert die Anwendung von Budesonid während der Schwangerschaft, dass der Nutzen für die Mutter und die Risiken für den Fetus gegeneinander abgewogen werden.

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 zweimal täglich) bei stillenden Frauen mit Asthma führt bei den gestillten Säuglingen zu einer vernachlässigbaren systemischen Exposition gegenüber Budesonid.

In einer pharmakokinetischen Studie betrug die geschätzte tägliche Dosis für den Säugling bei allen Dosisstufen 0,3 % der täglichen mütterlichen Dosis. 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 in Plasmaproben von Säuglingen lagen alle unter der Nachweisgrenze.

Auf Basis der Daten zu inhalativem Budesonid und aufgrund der Tatsache, dass Budesonid im therapeutischen Dosisbereich nach nasaler, inhalativer, oraler und rektaler Verabreichung lineare pharmakokinetische Eigenschaften aufweist, ist bei Gabe von Budesonid in therapeutischen Dosen eine geringe Exposition des gestillten Säuglings zu erwarten.

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 3 sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit angegeben, wobei die häufigsten Nebenwirkungen an erster Stelle stehen. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen kann von Alter, Nierenfunktion und Zustand des Patienten abhängig sein.

Tabelle 3 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Oropharyngeale Candidose Pneumonie (bei COPD-Patienten)
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Sofortige und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen* einschließlich Hautausschlag, Kontaktdermatitis, Urtikaria, Angioödem
	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	Selten	Anzeichen und Symptome systemischer Corticosteroidwirkungen einschließlich adrenaler Suppression und Wachstumsverzögerung**
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Psychomotorische Hyperaktivität Schlafstörungen Angst Depression Aggressivität Verhaltensstörungen (überwiegend bei Kindern) Ruhelosigkeit Nervosität
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
	Häufigkeit nicht bekannt	Glaukom Katarakt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten Heiserkeit Rachenreizung
	Selten	Bronchospasmus Dysphonie Heiserkeit***
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Blutergüsse

\* siehe unter „Reizung der Gesichtshaut“ im nachfolgenden Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

\*\* siehe nachfolgenden Abschnitt „Kinder und Jugendliche“

\*\*\* selten bei Kindern

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Candida-Infektion im Oropharynx ist auf Ablagerungen des Arzneimittels zurückzuführen. Das Risiko lässt sich minimieren, wenn die Patienten angehalten werden, nach jeder Inhalation den Mund mit Wasser auszuspülen.

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann es in sehr seltenen Fällen zu einem paradoxen Bronchospasmus kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Reizung der Gesichtshaut als Beispiel für eine Überempfindlichkeitsreaktion trat in einigen Fällen auf, in denen ein Vernebler mit einer Gesichtsmaske verwendet wurde. Um eine Reizung zu vermeiden, sollte das Gesicht nach Anwendung der Gesichtsmaske mit Wasser gewaschen werden.

### Kinder und Jugendliche

Aufgrund des Risikos einer Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen 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:

#### Deutschland:

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

#### Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome einer Überdosierung

Es ist nicht zu erwarten, dass eine akute Überdosierung mit Budesonid selbst nach sehr hohen Dosen von klinischer Bedeutung ist. Akute Intoxikationen mit Budesonid sind nicht bekannt. Bei kurzfristiger Überdosierung kann die Funktion der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse unterdrückt werden. Bei längerfristiger Überdosierung kann es zur Atrophie der Nebennierenrinde kommen. Es können Anzeichen von Steroideffekten zu bemerken sein. Die Stressanpassung kann beeinträchtigt sein.

### Behandlung einer Überdosierung

Bei längerfristiger Überdosierung ist keine spezielle Notfallbehandlung erforderlich. Bei fortgesetzter Inhalationstherapie mit Buparid in der vorgeschriebenen Dosierung sollte sich die Funktion der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse nach einigen Tagen normalisieren.

In Stresssituationen kann ein „Corticosteroid-Schutz“, z. B. die Gabe einer hohen Dosis Hydrocortison, erforderlich sein.

Bei Atrophie der Nebennierenrinde muss der Patient als steroidabhängig betrachtet werden und eine geeignete Erhaltungsdosis eines systemischen Corticosteroids erhalten.

Buparid enthält 0,1 mg/ml Natriumedetat (Ph.Eur.), das in Konzentrationen über 1,2 mg/ml eine Bronchokonstriktion hervorrufen kann.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen; Glucocorticoide.

ATC-Code: R03BA02

Budesonid ist ein Glucocorticosteroid mit starker lokaler Corticosteroidwirkung und entfaltet antiphlogistische, antiallergische, antiexsudative und antiödematöse Wirkungen, wobei Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen geringer sind als bei oralen Corticosteroiden. Aufgrund dieser Eigenschaften können folgende pulmonale Wirkungen erzielt werden:

1. Hemmung der Bildung, Speicherung und Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen, Basophilen und Makrophagen.
2. Verminderung der Hyperreagibilität des Bronchialsystems auf exogene Reize.
3. Reduktion der cholinergen Reize und dadurch Abnahme der Sekretproduktion.
4. Abdichtung der epithelialen und endothelialen Membranen.
5. Abnahme von Entzündungssymptomen (Ödem, zelluläre Infiltration).
6. Erhöhte Wirksamkeit der Beta-2-Sympathomimetika (permissiver Effekt).

Als spezifischer Wirkmechanismus von Budesonid wird die Induktion spezifischer Proteine, wie z. B. Makrocortin, diskutiert. Die Biosynthese dieser Proteine benötigt eine gewisse Zeit, was den verzögerten Eintritt der vollen Wirksamkeit von Budesonid erklärt.

Makrocortin greift durch Hemmung der Phospholipase A2 in den Arachidonsäurestoffwechsel ein und verhindert so die Bildung von Entzündungsmediatoren wie beispielsweise von Leukotrienen.

Im Allgemeinen sind selbst bei Langzeitanwendung keine klinisch relevanten systemischen Nebenwirkungen zu erwarten, da versehentlich geschlucktes oder infundiertes Budesonid rasch in der Leber metabolisiert wird.

Studien mit Budesonid an gesunden Probanden haben dosisabhängige Wirkungen auf das Plasma- und Urin-Cortisol gezeigt. Wie durch ACTH-Tests nachgewiesen wurde, hat Budesonid in den empfohlenen Dosen einen signifikant geringeren Einfluss auf die Nebennierenfunktion als Prednison 10 mg.

#### *Topische antiphlogistische Wirkung*

Der genaue Wirkmechanismus von Glucocorticosteroiden bei der Behandlung des Asthmas ist nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich sind antiphlogistische Wirkungen wie die Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und die Hemmung der zytokinvermittelten Immunantwort von Bedeutung.

In einer klinischen Studie mit Asthmapatienten, in der inhalatives und orales Budesonid in Dosen verglichen wurden, mit denen eine ähnliche systemische Bioverfügbarkeit erzielt wurde, wurde für inhalatives Budesonid, nicht jedoch für orales Budesonid der statistisch signifikante Nachweis der Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo erbracht. Die therapeutische Wirkung herkömmlicher Dosen von inhalativem Budesonid lässt sich daher vermutlich überwiegend durch seine direkte Wirkung auf die Atemwege erklären.

In einer Provokationsstudie wurde gezeigt, dass eine vierwöchige Vorbehandlung mit Budesonid bei asthmatischen Sofort- und Spätreaktionen zu einer geringeren Bronchokonstriktion führt.

#### *Wirkungseintritt*

Nach einer Einzeldosis von oral inhaliertem Budesonid mit einem Trockenpulverinhalator wird innerhalb weniger Stunden eine Verbesserung der Lungenfunktion erreicht. Nach therapeutischer Anwendung von oral inhaliertem Budesonid mit einem Trockenpulverinhalator wurde eine Verbesserung der Lungenfunktion innerhalb von 2 Tagen nach Behandlungsbeginn nachgewiesen, obwohl es bis zu 4 Wochen dauern kann, bis der maximale Nutzen erreicht wird.

#### *Atemwegsreaktivität*

Es konnte auch nachgewiesen werden, dass Budesonid die Atemwegsreaktivität auf Histamin und Methacholin bei hyperreaktiven Patienten vermindert.

#### *Belastungsinduziertes Asthma*

Inhalatives Budesonid wurde erfolgreich zur Prävention von belastungsinduziertem Asthma im Rahmen einer Langzeitbehandlung angewendet. Budesonid vermindert die Atemwegsreaktivität auf Histamin und Methacholin bei hyperreaktiven Patienten.

#### *Wachstum*

Begrenzte Daten aus Langzeitstudien weisen darauf hin, dass die meisten mit inhalativem Budesonid behandelten Kinder und Jugendlichen letztlich die Erwachsenen-Zielgröße erreichen. Allerdings wurde eine anfängliche geringe, aber vorübergehende Wachstumsreduktion (von ungefähr 1 cm) beobachtet. Diese tritt im Allgemeinen innerhalb des ersten Behandlungsjahres auf (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Einfluss auf die Plasma-Cortisolkonzentration*

Studien bei gesunden Probanden mit einem Budesonid-Trockenpulverinhalator haben eine dosisabhängige Wirkung auf das Plasma- und Urin-Cortisol gezeigt. Wie durch ACTH-Tests nachgewiesen wurde, hat der Budesonid-Trockenpulverinhalator in den empfohlenen Dosen einen signifikant geringeren Einfluss auf die Nebennierenfunktion als Prednison 10 mg.

#### Kinder und Jugendliche

##### *Klinische Wirksamkeit - Asthma*

Die Wirksamkeit von Budesonid wurde in einer Vielzahl von Studien beurteilt und es wurde gezeigt, dass Budesonid sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bei ein- oder zweimal täglicher Anwendung zur prophylaktischen Behandlung von persistierendem Asthma wirksam ist. Im Folgenden sind einige Beispiele repräsentativer Studien aufgeführt.

##### *Klinische Wirksamkeit - Pseudokrapp*

In einer Reihe von Studien bei Kindern mit Pseudokrapp wurde Budesonid mit Placebo verglichen. Nachfolgend sind Beispiele repräsentativer Studien zur Beurteilung der Therapie mit Budesonid bei Kindern mit Pseudokrapp aufgeführt.

##### *Wirksamkeit bei Kindern mit leichtem bis mittelschwerem Pseudokrapp*

Um zu ermitteln, ob Budesonid den Pseudokrapp-Symptomscore verbessert oder die Dauer des Krankenhausaufenthaltes verkürzt, wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 87 Kindern (im Alter von 7 Monaten bis 9 Jahren) durchgeführt, die mit der klinischen Diagnose Pseudokrapp ins Krankenhaus eingeliefert worden waren. Den Kindern wurde eine initiale Dosis von Budesonid (2 mg) oder Placebo verabreicht, gefolgt von entweder 1 mg Budesonid oder Placebo alle 12 Stunden. Budesonid verbesserte den Pseudokrapp-Symptomscore nach 12 und 24 Stunden und nach 2 Stunden bei Patienten mit einem initialen Pseudokrapp-Symptomscore von über 3 statistisch signifikant. Außerdem wurde die Dauer des Krankenhausaufenthaltes um 33 % verkürzt.

##### *Wirksamkeit bei Kindern mit mittelschwerem bis schwerem Pseudokrapp*

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie verglich die Wirksamkeit von Budesonid und Placebo bei der Behandlung des Pseudokrapps von 83 Kleinkindern und Kindern (im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren), die aufgrund eines Pseudokrapps ins Krankenhaus eingeliefert worden waren. Die Patienten erhielten alle 12 Stunden entweder Budesonid 2 mg oder Placebo für maximal 36 Stunden oder bis sie aus dem Krankenhaus entlassen wurden. Der Pseudokrapp-

Gesamtsymptomscore wurde 0, 2, 6, 12, 24, 36 und 48 Stunden nach der Initialdosis beurteilt. Nach 2 Stunden zeigte sich in der Budesonid- und der Placebo-Gruppe eine ähnliche Verbesserung des Pseudokrupp-Symptomscores ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nach 6 Stunden hatte sich der Pseudokrupp-Symptomscore in der Budesonid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe statistisch signifikant verbessert. Diese Verbesserung im Vergleich zu Placebo war auch nach 12 und 24 Stunden evident.

#### Aerosolcharakteristika

Tabelle 4 Daten zu den Aerosolcharakteristika für Buparid bei Verabreichung mit PARI LC Plus<sup>1</sup>

Leistungsparameter	Buparid 0,25 mg			Buparid 0,5 mg		Buparid 1 mg
	Neugeborenes	Säugling	Kind	Säugling	Kind	Erwachsener
Wirkstoffabgabe gesamt [µg ± SD]	13,4 ± 0,2	19,4 ± 0,2	48,7 ± 0,2	44,2 ± 0,3	81,0 ± 0,5	267,8 ± 2,5
Arzneimittelabgaberate [µg/min ± SD]	1,5 ± 0,1	2,8 ± 0,1	6,5 ± 0,1	6,5 ± 0,1	12,0 ± 0,1	39,8 ± 0,3
Feinpartikelmasse < 5 µm [µg ± SD]	42,7 ± 1,6			83,0 ± 0,6		166,7 ± 0,4

<sup>1</sup>angeschlossen an einen PARI Boy SX Kompressor

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Bei Erwachsenen beträgt die systemische Verfügbarkeit von Budesonid nach Anwendung von Buparid Suspension für einen Vernebler über einen Düsenvernebler ungefähr 15 % der Nominaldosis und 40-70 % der an den Patienten abgegebenen Dosis. Ein geringer Anteil des systemisch verfügbaren Wirkstoffs ist auf verschlucktes Arzneimittel zurückzuführen. Die maximale Plasmakonzentration, die etwa 10 bis 30 Minuten nach Beginn der Verneblung erreicht wird, beträgt nach einer Einzeldosis von 2 mg ungefähr 4 nmol/l.

### Verteilung

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

### Biotransformation

Budesonid unterliegt bei der ersten Leberpassage einer ausgeprägten Biotransformation (≈ 90 %) zu Metaboliten mit geringerer Glucocorticosteroidaktivität. Die Glucocorticosteroidaktivität der Hauptmetaboliten, 6-β-Hydroxybudesonid und 16-α-Hydroxyprednisolon, beträgt weniger als 1 % der Aktivität von Budesonid. Der Metabolismus von Budesonid wird vorwiegend über CYP3A4 vermittelt, das zu einer Subfamilie von Cytochrom P450 gehört.

### Elimination

Die Metaboliten von Budesonid werden unverändert oder in konjugierter Form hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Im Urin wurde kein unverändertes Budesonid nachgewiesen. Die systemische Clearance von Budesonid ist bei gesunden Erwachsenen hoch (ungefähr 1,2 l/min) und die terminale Halbwertszeit beträgt nach i.v. Gabe im Durchschnitt 2-3 Stunden, was die geringen systemischen Nebenwirkungen erklärt.

### Linearität

In klinisch relevanten Dosen verläuft die Kinetik von Budesonid dosisproportional.

In einer Studie bewirkte die zweimal tägliche Einnahme von 100 mg Ketoconazol einen Anstieg der Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichtem oralem Budesonid (Einzeldosis von 10 mg) um das 7,8-fache. Für inhalatives Budesonid liegen keine Daten zu dieser Wechselwirkung vor, aber vermutlich ist ein deutlicher Anstieg der Plasmakonzentration zu erwarten.

### Kinder und Jugendliche

Budesonid hat bei asthmatischen Kindern im Alter von 4 bis 6 Jahren eine systemische Clearance von ungefähr 0,5 l/min. Pro kg Körpergewicht haben Kinder eine Clearance, die etwa 50 % höher ist als bei Erwachsenen. Die terminale Halbwertszeit von Budesonid nach Inhalation beträgt bei asthmatischen Kindern ungefähr 2,3 Stunden. Sie entspricht etwa der bei gesunden Erwachsenen. Bei 4- bis 6-jährigen asthmatischen Kindern beträgt die systemische Verfügbarkeit von Budesonid nach Anwendung von Buparid Suspension für einen Vernebler mit einem Düsenvernebler (PARI LC Jet Plus mit PARI Master Kompressor) ungefähr 6 % der Nominaldosis und 26 % der an den Patienten abgegebenen Dosis. Die systemische Verfügbarkeit bei Kindern beträgt etwa die Hälfte von der bei gesunden Erwachsenen.

Die maximale Plasmakonzentration, die etwa 20 Minuten nach Beginn der Verneblung erreicht wird, beträgt bei 4- bis 6-jährigen asthmatischen Kindern nach einer Einzeldosis von 1 mg ungefähr 2,4 nmol/l. Die Exposition ( $C_{max}$  und AUC) gegenüber Budesonid nach Gabe einer Einzeldosis von 1 mg mit einem Vernebler ist bei Kindern im Alter von 4 bis 6 Jahren mit der bei gesunden Erwachsenen vergleichbar, die die gleiche Dosis mit dem gleichen Verneblersystem erhalten.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### *Subakute und chronische Toxizität*

Budesonid wurde Hunden und Ratten 12 Monate mittels Inhalation verabreicht. Selbst bei Dosen, die 10-40-fach höher waren als die klinisch angewendeten Dosen, wurden keine Anzeichen einer lokalen Toxizität in den Atemwegen beobachtet.

#### *Mutagenes und kanzerogenes Potenzial*

Die in einer Kanzerogenitätsstudie beobachtete erhöhte Inzidenz von zerebralen Gliomen bei männlichen Ratten konnte in einer Wiederholungsstudie nicht verifiziert werden, bei der bezüglich der Inzidenz der Gliome zwischen den Gruppen unter aktiver Behandlung (Budesonid, Prednisolon, Triamcinolonacetonid) und den Kontrollgruppen kein Unterschied bestand.

Leberveränderungen (hauptsächlich hepatozelluläre Neoplasmen), die in der ursprünglichen Kanzerogenitätsstudie bei männlichen Ratten gefunden wurden, wurden auch in der Wiederholungsstudie unter Budesonid und in ähnlichem Ausmaß auch unter den Referenz-Glucocorticosteroiden beobachtet. Diese Wirkungen sind höchstwahrscheinlich auf einen Rezeptoreffekt zurückzuführen und stellen somit einen Klasseneffekt dar.

Beim Menschen wurden ähnliche Wirkungen bisher nicht beobachtet.

#### *Reproduktionstoxizität*

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien konnte gezeigt werden, dass Corticosteroide Fehlbildungen hervorrufen (z. B. Gaumenspalten, skelettale Fehlbildungen). Die klinische Relevanz dieser Befunde wurde bisher nicht geklärt. Bei Nagern zeigte Budesonid die bereits von anderen Glucocorticoiden bekannten Effekte. Im Vergleich zu anderen topisch applizierten Corticoiden waren sie jedoch unter Budesonid häufig weniger ausgeprägt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Natriumchlorid  
Polysorbat 80  
Citronensäure  
Natriumcitrat (Ph.Eur.)

Wasser für Injektionszwecke

## **6.2 Inkompatibilitäten**

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

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch des Beutels: 3 Monate

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung des Arzneimittels: Die Mischung ist innerhalb von 30 Minuten anzuwenden.

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

Nicht einfrieren.

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

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

2 ml Suspension für einen Vernebler in einer LDPE-Ampulle. Streifen mit 5 Ampullen sind in einem versiegelten Beutel (PET/Aluminium/PE) verpackt. 4 versiegelte Beutel sind in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

- 20 Ampullen
- Bündelpackung mit 40 (2 x 20) Ampullen
- Bündelpackung mit 60 (3 x 20) Ampullen
- 20 Ampullen plus PARI LC PLUS Vernebler
- Bündelpackung mit 60 (3 x 20) Ampullen plus PARI LC PLUS Vernebler

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Buparid kann mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung und mit Lösungen zur Verneblung von Terbutalin, Salbutamol oder Ipratropiumbromid gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

PARI Pharma GmbH

Moosstr. 3

82319 Starnberg

Deutschland

Tel.: +49 (0) 89/74 28 46 – 10

E-Mail: info@paripharma.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Deutschland:  
Zul.-Nr.: 89957.00.00

Österreich:  
Z.Nr.: 135931

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

Deutschland: 17.10.2014

Österreich: 07.01.2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2017

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Deutschland: Verschreibungspflichtig

Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Version 4.1