

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Budesonid AL 0,5 mg Suspension für einen Vernebler
Budesonid AL 1 mg Suspension für einen Vernebler

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Budesonid AL 0,5 mg Suspension für einen Vernebler
Jede Ampulle zu 2 ml enthält 0,5 mg Budesonid.

Budesonid AL 1 mg Suspension für einen Vernebler
Jede Ampulle zu 2 ml enthält 1 mg Budesonid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Suspension für einen Vernebler
Weiße bis weißliche sterile Suspension

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Budesonid AL wird angewendet zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei

- Asthma bronchiale in den Fällen, wo Treibmittel- oder Pulverinhalatoren nicht geeignet sind,
- Exazerbationen von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) als Alternative zu oralen Kortikosteroiden,
- sehr schwerem Pseudokrapp (Laryngitis subglottica) während des Krankenhausaufenthalts.

Budesonid AL ist zur Behandlung von akutem Asthmaanfall oder Status asthmaticus und Apnoe NICHT geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Asthma

Die Dosierung von Budesonid AL 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.

Wenn eine höhere therapeutische Wirkung gewünscht wird, besonders bei Patienten ohne bedeutende Schleimsekretion in den Atemwegen, wird wegen des geringeren Risikos systemischer Wirkungen eher eine höhere Dosis von Budesonid AL empfohlen als eine kombinierte Behandlung mit oralen Kortikosteroiden.

Initialbehandlung

Wird die Behandlung in Phasen mit schwerem Asthma oder während einer Dosisverminderung oder bei Absetzen oraler Glukokortikosteroide begonnen, wird die in nachfolgender Tabelle angegebene Anfangsdosis empfohlen.

Erhaltungstherapie

Die Erhaltungsdosis ist individuell einzustellen, und sie sollte die niedrigste Dosis sein, die den Patienten noch beschwerdefrei hält. Budesonid AL ist zur Langzeitbehandlung von Asthma bestimmt.

Maximale Tagesdosis

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

Die empfohlene Dosis beträgt:

Tabelle 1

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

Tabelle 2 Menge/Dosis-Verhältnis für Budesonid AL

Menge von Budesonid AL 0,5 mg Suspension für einen Vernebler	Dosis in mg
2 ml	0,5 mg
4 ml	1 mg
6 ml	1,5 mg

Menge von Budesonid AL 1 mg Suspension für einen Vernebler	Dosis in mg
---	--------------------

2 ml	1 mg
4 ml	2 mg

Patienten unter Erhaltungstherapie mit oralen Glukokortikosteroiden

Budesonid AL kann bei der Erhaltungstherapie bei Asthma möglicherweise orale Glukokortikoide ersetzen oder deren Dosis signifikant reduzieren. Zu Beginn der Umstellung von oralen Steroiden auf Budesonid AL sollte sich der Patient in einer relativ stabilen Phase befinden. Eine hohe Dosis Budesonid AL sollte dann in Kombination mit dem vorher eingenommenem Steroid ungefähr 10 Tage lang gegeben werden. Danach sollte die orale Steroiddosis schrittweise (z.B. jeden Monat um 2,5 mg Prednisolon oder Äquivalent) bis zur niedrigsten möglichen Dosis reduziert werden. In vielen Fällen ist es möglich, die orale Steroidgabe komplett durch Budesonid AL zu ersetzen. Für weitere Informationen zum Absetzen oraler Kortikosteroide siehe Abschnitt 4.4.

Pseudokrupp

Bei Kleinkindern und Kindern mit Pseudokrupp beträgt die übliche Dosis 2 mg Budesonid. 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.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

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

Für Dosierungen, die mit diesen Wirkstärken nicht realisierbar oder nicht praktikabel sind, stehen andere Stärken dieses Arzneimittels zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Anleitung zur korrekten Anwendung von Budesonid AL:

Zur Inhalation von Budesonid AL Suspension ist ein Inhalationssystem mit Vernebler und Kompressor erforderlich. Budesonid AL sollte mithilfe eines Düsenverneblers (PARI LC PLUS) und eines Kompressors (PARI BOX 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 Behälter des Verneblers gedrückt. Die leere Ampulle ist zu entsorgen und das Oberteil des Verneblerbehälters wieder anzubringen.

Zu Informationen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Nicht verwendete Suspension ist sofort zu verwerfen.

Der Patient sollte in der korrekten Anwendung von Budesonid AL eingewiesen werden. Kinder sollten Budesonid AL nur unter Aufsicht Erwachsener anwenden.

Es ist wichtig, den Patienten anzuweisen,

- die Anleitung zur Anwendung des Verneblersystems, die jedem Vernebler beiliegt, sorgfältig zu lesen,
- dass Ultraschallvernebler für die Verabreichung von Budesonid AL nicht geeignet sind und daher nicht verwendet werden dürfen,
- den Mund nach der Inhalation mit Wasser auszuspülen und – wenn möglich – vor einer Mahlzeit zu inhalieren, 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

Budesonid AL ist nicht zur raschen Linderung akuter Asthmaepisoden bestimmt, bei denen die Anwendung eines kurz wirksamen 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 Kortikosteroid durchgeführt werden. Nach der Behandlung mit dem oralen Arzneimittel sollte die Therapie mit Budesonid AL allein ausreichend sein.

Steroidabhängige Patienten: Zu Beginn der Umstellung von einem oralen Kortikosteroid auf Budesonid AL sollte sich der Patient in einer relativ stabilen Phase befinden. Budesonid AL wird dann in Kombination mit der zuvor eingenommenen Steroiddosis für ca. 10 Tage angewendet. Anschließend sollte die orale Steroiddosis schrittweise (z.B. jeden Monat um 2,5 mg Prednisolon oder Äquivalent) bis zur niedrigsten möglichen Dosis reduziert werden. In vielen Fällen ist es möglich, die orale Steroidgabe komplett durch Budesonid AL zu ersetzen.

Während der Umstellung von einer oralen Therapie auf Budesonid AL ist die systemische Kortikosteroidwirkung 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 Glukokortikosteroidwirkung gedacht werden. In diesen Fällen ist gelegentlich eine zeitweise Erhöhung der Dosis oraler Glukokortikosteroide 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 hoch dosierten Kortikosteroid oder eine Langzeittherapie mit der empfohlenen Maximaldosis des inhalativen Kortikosteroids 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 Kortikosteroiden 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 Kortikosteroiden. 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 Kortikosteroids auf die niedrigste Dosierung einzustellen, bei der noch eine effektive Asthmakontrolle gewährleistet ist.

Eine eingeschränkte Leberfunktion beeinträchtigt die Elimination von Kortikosteroiden, 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 Budesonid AL 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.

Die gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren, z.B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Proteasehemmern und Cobicistat enthaltenden Arzneimitteln erhöht wahrscheinlich das Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen. Die gleichzeitige Behandlung sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen – in diesen Fällen sollten dann die Patienten überwacht 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 Kortikosteroiden 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).

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.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden 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 Kortikosteroide gemeldet wurden.

Kinder und Jugendliche

Einfluss auf das Wachstum

Es wird empfohlen, die Größe von Kindern, die langfristig mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden, regelmäßig zu überprüfen. Wenn sich das Wachstum verlangsamt, sollte die Therapie mit dem Ziel überdacht werden, die Dosierung des inhalativen Kortikosteroids möglichst auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, bei der noch eine effektive Asthmakontrolle gewährleistet ist. Die Vorteile der Kortikosteroidtherapie 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.

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, Troleandomycin, HIV-Proteasehemmer und Cobicistat-haltige Arzneimittel 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.

Begrenzte Daten zu dieser Wechselwirkung von hoch dosiertem 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 1.000 Mikrogramm) angewendet werden.

Bei Frauen, die gleichzeitig mit Östrogenen und kontraceptiven Steroiden

behandelt wurden, sind erhöhte Plasmakonzentrationen sowie verstärkte Wirkungen der Kortikosteroide beobachtet worden. Bei gleichzeitiger Einnahme von Budesonid und niedrig dosierten 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

Schwangerschaft

Daten von ca. 2.000 exponierten Schwangerschaften zeigten kein erhöhtes teratogenes Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung von inhalativem Budesonid. In Tierstudien wurde gezeigt, dass Glukokortikosteroide Missbildungen verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist unwahrscheinlich, dass dies für den Menschen bei der Anwendung empfohlener Dosen von Bedeutung ist.

Tierstudien haben ebenfalls gezeigt, dass ein Übermaß von pränatalen Glukokortikosteroiden bei Expositionen unterhalb des teratogenen Dosisbereichs zu einem erhöhten Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung, kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter und zu bleibenden Veränderungen der Glukokortikoidrezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens beiträgt.

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

Stillzeit

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

Eine Erhaltungstherapie mit inhalativem Budesonid (200 oder 400 Mikrogramm 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.

Fertilität

Es sind keine Daten über die Wirkung von Budesonid auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. In Tierstudien war die Fertilität nach der Gabe von Budesonid nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Budesonid AL hat keinen 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 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).

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	Selten	Sofortige und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen* einschließlich Hautausschlag, Kontaktdermatitis, Urtikaria, Angioödem und anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Selten	Anzeichen und Symptome systemischer Kortikosteroidwirkungen einschließlich adrenaler Suppression und Wachstumsverzögerung**
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Angstzustände Depression
	Selten	Psychomotorische Hyperaktivität Aggressivität Verhaltensstörungen Ruhelosigkeit

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
		Nervosität (überwiegend bei Kindern)
	Nicht bekannt	Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Tremor***
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Katarakt Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Glaukom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten Heiserkeit**** Rachenreizung
	Selten	Bronchospasmus Dysphonie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Blutergüsse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelkrämpfe Osteoporose (bei lang andauernder Anwendung)

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

** siehe nachfolgenden Abschnitt „Kinder und Jugendliche“

*** basierend auf der in klinischen Studien berichteten Häufigkeit

**** selten bei Kindern

Gelegentlich können bei der Anwendung von inhalativen Glukokortikosteroiden systemische Nebenwirkungen auftreten, wahrscheinlich in Abhängigkeit von der Dosis, Anwendungsdauer, zusätzlichen oder vorausgegangenen Kortikosteroidtherapien und individueller Empfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4).

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 und vor einer Mahlzeit zu inhalieren.

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.

In placebokontrollierten Studien wurde Katarakt auch gelegentlich in der Placebogruppe berichtet.

Bei der Zusammenfassung von klinische Prüfungen mit 13.119 Patienten unter

der Behandlung mit inhaliertem Budesonid und 7.278 Patienten unter Placebo ergab sich eine Häufigkeit für das Auftreten von Angstzuständen von 0,52% (inhalatives Budesonid) und 0,63% (Placebo); die Häufigkeit für das Auftreten von Depressionen war 0,67% (inhalatives Budesonid) und 1,15% (Placebo).

Bei Patienten mit neu diagnostizierter COPD, die eine Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden beginnen, ist das Risiko einer Pneumonie erhöht. Dennoch zeigte die gewichtete Auswertung von 8 gepoolten klinischen Studien mit 4.643 COPD-Patienten, die mit Budesonid behandelt wurden, und 3.643 Patienten, die randomisiert ohne inhalative Kortikosteroide behandelt wurden, kein erhöhtes Risiko einer Pneumonie. Die Ergebnisse der ersten sieben dieser acht Studien wurden als Meta-Analyse publiziert.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

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 Budesonid AL in der

empfohlenen Dosierung sollte sich die Funktion der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse innerhalb von 1 - 2 Tagen normalisieren.

In Stresssituationen kann ein „Kortikosteroid-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 Kortikosteroids erhalten.

Budesonid AL 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; Glucokortikoide.

ATC-Code: R03BA02

Wirkmechanismus

Budesonid ist ein Glukokortikosteroid mit starker lokaler Kortikosteroidwirkung und entfaltet antiphlogistische, antiallergische, antiexsudative und antiödematöse Wirkungen, wobei Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen geringer sind als bei oralen Kortikosteroiden. 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.
Eine Atrophie der Bronchialschleimhaut wurde unter Langzeitbehandlung nicht beobachtet.

Topische antiphlogistische Wirkung

Der genaue Wirkmechanismus von Glukokortikosteroiden bei der Behandlung von Asthma ist nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich sind antiphlogistische Wirkungen wie die Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und die Hemmung der Zytokin-vermittelten 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

In Kurzzeitstudien wurde eine geringe und üblicherweise vorübergehende Wachstumsverringerung beobachtet, die gewöhnlich innerhalb des ersten Behandlungsjahres auftritt. Langzeit-Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass die mit inhalativen Kortikosteroiden behandelten Kinder und Jugendlichen

im Durchschnitt die Erwachsenen-Zielgröße erreichen. Allerdings wurde in einer Studie festgestellt, dass Kinder, die mit hoch dosiertem inhalativem Budesonid mithilfe eines Trockenpulverinhalators (400 Mikrogramm täglich) für bis zu 6 Jahre ohne Titration auf die niedrigste wirksame Dosis behandelt wurden, als Erwachsene durchschnittlich 1,2 cm kleiner waren als Kinder, die über denselben Zeitraum mit Placebo behandelt wurden. Siehe Abschnitt 4.4 zur Titration auf die niedrigste wirksame Dosis und zur Überwachung des Wachstums bei Kindern.

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 bewertet 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 - Krupp

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

Wirksamkeit bei Kindern mit leichtem bis mittelschwerem Krupp

Um zu ermitteln, ob Budesonid den Krupp-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 Krupp 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 Krupp-Symptomscore nach 12 und 24 Stunden und nach 2 Stunden bei Patienten mit einem initialen Krupp-Symptomscore von über 3 statistisch signifikant. Außerdem wurde die Dauer des Krankenhausaufenthaltes um 33% verkürzt.

Wirksamkeit bei Kindern mit mittelschwerem bis schwerem Krupp

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie verglich die Wirksamkeit von Budesonid und Placebo bei der Behandlung des Krupps von 83 Kleinkindern und Kindern (im Alter von 6 Monaten bis 8 Jahren), die aufgrund eines Krupps 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 Krupp-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 Krupp-Symptomscores ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nach 6 Stunden hatte sich der Krupp-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 Budesonid AL bei Verabreichung mit PARI LC Plus¹

Leistungsparameter	Budesonid AL 0,5 mg Suspension für einen Vernebler		Budesonid AL 1 mg Suspension für einen Vernebler
	Säugling	Kind	Erwachsener
Wirkstoffabgabe gesamt [$\mu\text{g} \pm \text{SD}$]	44,2 $\pm$ 0,3	81,0 $\pm$ 0,5	267,8 $\pm$ 2,5
Arzneimittelabgaberate [$\mu\text{g}/\text{min} \pm \text{SD}$]	6,5 $\pm$ 0,1	12,0 $\pm$ 0,1	39,8 $\pm$ 0,3
Feinpartikelmasse $<5 \mu\text{m}$ [$\mu\text{g} \pm \text{SD}$]	83,0 $\pm$ 0,6		166,7 $\pm$ 0,4

¹ angeschlossen an einen PARI Boy SX Kompressor

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Erwachsenen beträgt die systemische Verfügbarkeit von Budesonid nach Anwendung von Budesonid 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 ($\approx$ 90%) zu Metaboliten mit geringerer Glukokortikosteroidaktivität. Die Glukokortikosteroidaktivität 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 Budesonid Suspension für einen Vernebler mit einem Düsenvernebler 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

Die Toxizität, die in tierexperimentellen Studien mit Budesonid beobachtet wurde, entsprach Wirkungen, die mit übersteigter pharmakologischer Aktivität zusammenhängen.

Budesonid zeigte in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen keine mutagenen Wirkungen.

Bei Ratten hatte Budesonid keine Auswirkungen auf die Fertilität. In tierexperimentellen Reproduktionstoxizitätsstudien wurde gezeigt, dass Kortikosteroide wie Budesonid Fehlbildungen hervorrufen (Gaumenspalten, Skelettmissbildungen). Diese tierexperimentellen Befunde scheinen aber in den empfohlenen Dosierungen beim Menschen nicht relevant zu sein.

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

Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch des Aluminiumbeutels: 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.

Im Umkarton und Beutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Suspension für einen Vernebler in einer Einzeldosis-LDPE-Ampulle.

Streifen mit 5 Ampullen sind in einem versiegelten Beutel (PET/Aluminium/PE) verpackt.

Originalpackungen mit 20, 40 oder 60 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Budesonid AL kann mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung

gemischt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

2200429.00.00
2200430.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. September 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. September 2023

10. Stand der Information

Oktober 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig