

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Budes 32 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension

Budes 64 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Budes 32 Mikrogramm/Sprühstoß

Eine abgegebene (abgemessene) Dosis von 0,05 ml Nasenspray, Suspension enthält 32 Mikrogramm Budesonid.

Budes 64 Mikrogramm/Sprühstoß

Eine abgegebene (abgemessene) Dosis von 0,05 ml Nasenspray, Suspension enthält 64 Mikrogramm Budesonid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Diese Arzneimittel enthalten jeweils 0,06 mg Kaliumsorbat pro 0,05 ml Nasenspray, Suspension.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Suspension

Weiß bis fast weiß, homogene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung und Vorbeugung von Anzeichen und Symptomen der saisonalen und ganzjährigen allergischen Rhinitis bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren
- Behandlung von Anzeichen und Symptomen von Nasenpolypen bei Erwachsenen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur nasalen Anwendung.

Dosierung

Die Dosierung wird individuell festgelegt. Es sollte eine Dosisminderung bis zur niedrigsten Dosis erfolgen, mit der sich eine effektive Symptomkontrolle aufrechterhalten lässt.

Die Dauer der Behandlung mit Budes sollte auf den Zeitraum des Allergenkontakts beschränkt werden und ist von der Art sowie den Eigenschaften der Allergene abhängig. Der volle therapeutische Nutzen stellt sich nur bei regelmäßiger Anwendung ein.

Allergische Rhinitis

Anfangsdosis

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahre

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 256 Mikrogramm. Diese kann entweder 1-mal täglich am Morgen angewendet oder in 2 tägliche Gaben, morgens und abends, aufgeteilt werden.

Budes 32 Mikrogramm/Sprühstoß

4 Sprühstöße in jedes Nasenloch 1-mal täglich am Morgen

oder

2 Sprühstöße in jedes Nasenloch jeweils morgens und abends

Budes 64 Mikrogramm/Sprühstoß

2 Sprühstöße in jedes Nasenloch 1-mal täglich am Morgen
oder
1 Sprühstoß in jedes Nasenloch jeweils morgens und abends

Kinder sollten unter Aufsicht von Erwachsenen behandelt werden.

Wenn bei Kindern eine Behandlungszeit von mehr als 2 Monaten innerhalb eines Jahres erforderlich ist, ist der Rat eines Arztes einzuholen.

Eine gleichzeitige Behandlung zur Linderung von allergisch bedingten Augenbeschwerden kann zuweilen erforderlich sein.

Erhaltungsdosis

Die gewünschte klinische Wirkung tritt innerhalb von 1-2 Wochen ein. Anschließend sollte die niedrigste Dosis gewählt werden, bei der der Patient beschwerdefrei bleibt.

Eine Dosis von mehr als 256 Mikrogramm geht nicht mit einer besseren Wirksamkeit einher.

Nasenpolypen

Symptomatische Behandlung von Nasenpolypen bei Erwachsenen

Die empfohlene Anfangsdosis für die Behandlung von Nasenpolypen beträgt 256 Mikrogramm. Diese kann entweder 1-mal täglich am Morgen angewendet oder in 2 tägliche Gaben, morgens und abends, aufgeteilt werden.

Budes 32 Mikrogramm/Sprühstoß

4 Sprühstöße in jedes Nasenloch 1-mal täglich am Morgen
oder
2 Sprühstöße in jedes Nasenloch jeweils morgens und abends

Budes 64 Mikrogramm/Sprühstoß

2 Sprühstöße in jedes Nasenloch 1-mal täglich am Morgen
oder
1 Sprühstoß in jedes Nasenloch jeweils morgens und abends

Nachdem die gewünschte klinische Wirkung erzielt wurde, sollte die niedrigste Dosis gewählt werden, mit der sich die Symptome des Patienten wirksam kontrollieren lassen.

Art der Anwendung

1. Falls nötig, sollte der Patient vorsichtig die Nase schnäuzen, um die Nasenlöcher zu reinigen.
2. Die Flasche ist zu schütteln und die Schutzkappe abzunehmen (Abbildung 1).



Abbildung 1

3. Der Patient sollte die Flasche wie in Abbildung 2 gezeigt halten. Bevor Budes zum ersten Mal angewendet wird, muss die Pumpvorrichtung befüllt (d. h. mit dem Arzneimittel gefüllt) werden. Hierfür ist die Pumpvorrichtung mehrmals zu betätigen (5-10-mal) und dabei in die Luft zu sprühen, bis ein gleichmäßiger Sprühnebel zu sehen ist. Die Befüllung der Pumpvorrichtung hält ungefähr 24 Stunden an. Wenn bis zur Anwendung der nächsten Dosis eine längere Zeitspanne vergeht, muss die Pumpvorrichtung erneut befüllt (d. h. mit dem Arzneimittel gefüllt) werden. Wird Budes in regelmäßigen Zeitabständen angewendet, reicht es aus, einen einzigen Sprühstoß in die Luft abzugeben.



Abbildung 2

4. Der Patient sollte die Spitze der Pumpvorrichtung, wie in Abbildung 3 gezeigt, in das Nasenloch einführen und dann 1-mal (oder je nach Anweisung des Arztes auch mehrmals) sprühen. Derselbe Vorgang ist im anderen Nasenloch zu wiederholen. Es ist nicht notwendig, während des Sprühens einzuatmen.

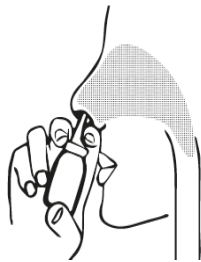


Abbildung 3

5. Die Pumpvorrichtung ist mit einem sauberen Tuch abzuwischen und die Schutzkappe wieder aufzusetzen.
6. Die Flasche ist aufrechtstehend zu lagern.

Reinigung der Pumpvorrichtung von Budes

Die Kunststoff-Pumpvorrichtung von Budes sollte regelmäßig und immer dann gereinigt werden, wenn der Sprühnebel nicht mehr richtig austritt. In diesem Fall sollte der Patient zuerst überprüfen, ob die Pumpvorrichtung mit dem Arzneimittel gefüllt ist (siehe oben). Falls der Zerstäuber nach dem Befüllen der Pumpvorrichtung noch immer nicht funktioniert, ist die Pumpvorrichtung wie folgt zu reinigen:

- Der Patient sollte die Kunststoff-Pumpvorrichtung mit einem sauberen Tuch abnehmen und mit warmem, aber nicht heißem Wasser reinigen.
- Die Pumpvorrichtung ist gründlich abzuspülen, zu trocknen und im Anschluss wieder auf die Flasche zu setzen.
- Die Pumpvorrichtung sollte niemals mit einer Nadel oder einem anderen scharfen Gegenstand gereinigt werden.

Nach der Reinigung muss die Pumpvorrichtung vor der Anwendung erneut befüllt (d. h. mit dem Arzneimittel gefüllt) werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Störungen der Hämostase oder Epistaxis
- oronasale und ophthalmische Infektion durch Herpes-Viren

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Risiko systemischer Wirkungen, einer Funktionsminderung der Nebennierenrinde und einer Beeinträchtigung des Wachstums ist bei gleichzeitiger Anwendung eines weiteren inhalativen oder systemischen Kortikosteroids erhöht.

Es können systemische Wirkungen während der Anwendung nasaler Kortikosteroide auftreten, vor allem bei hohen Dosen, einer Einnahme über lange Zeiträume, einer zusätzlichen oder vorausgegangenen Kortikoidtherapie und aufgrund individueller Faktoren. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten solcher Effekte ist wesentlich niedriger als bei der oralen Anwendung von Kortikosteroiden und kann von Patient zu Patient sowie zwischen den verschiedenen Kortikosteroid-Präparaten variieren. Mögliche systemische Effekte umfassen Cushing-Syndrom, cushingoide Merkmale, Dünnerwerden der Haut, subkutane Hämatome, eine Unterdrückung der Nebennierenfunktion, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verminderte Knochendichte, Katarakt, Glaukom und seltener eine Reihe von psychischen oder Verhaltensstörungen einschließlich psychomotorischer Überaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggression (insbesondere bei Kindern).

Eine Behandlung mit nasalen Kortikosteroiden in höheren als den empfohlenen Dosen kann zu klinisch signifikanter Nebennierensuppression führen. Falls davon auszugehen ist, dass höhere als die empfohlenen Dosen angewendet werden, sollte während Stressphasen oder bei geplanten Operationen eine zusätzliche Gabe von systemischen Kortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

Glukokortikoide können den Blutzuckerspiegel erhöhen. Dies muss bei der Verschreibung an Diabetiker berücksichtigt werden.

Bei bakteriellen oder Pilzinfektionen der Nase sollte Budes nur angewendet werden, wenn zugleich eine antibakterielle bzw. antimykotische Behandlung erfolgt.

Im Falle einer kontinuierlichen Langzeitbehandlung sollte die Nasenschleimhaut regelmäßig untersucht werden, z. B. alle 6 Monate. Wenn eine Schleimhautatrophie festgestellt wird, sollten die Dosen lokaler Kortikosteroide reduziert werden.

Eine beeinträchtigte Leberfunktion besitzt Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Kortikosteroiden. Eine schwere Leberfunktionsstörung beeinflusst die Pharmakokinetik einschließlich der Elimination von oral appliziertem Budesonid und bedingt eine erhöhte systemische Verfügbarkeit und eine verminderte Eliminationsrate. Die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Budesonid bei gesunden Freiwilligen und Patienten mit Leberzirrhose fällt hingegen ähnlich aus. Bei schwerer Leberfunktionsstörung sollte jedoch an potenzielle systemische Effekte gedacht werden. Dies ist jedoch für Budesonid Nasenspray nur von begrenzter klinischer Relevanz, da nach der nasalen Anwendung nur ein relativ geringer oraler Anteil systemisch verfügbar ist.

Budes sollte nicht bei Patienten mit Nasenbluten oder mit Herpes-Infektionen im Mund-, Nasen- oder Augenbereich angewendet werden.

Budes sollte nicht bei Patienten mit Ulzerationen der Nase oder kurz nach einer Nasenoperation bzw. einem Nasentrauma angewendet werden, solange keine vollständige Heilung erfolgt ist.

Für eine optimale Diffusion von Budesonid in die Nasenhöhle muss die Durchlässigkeit der Nasenhöhle gewährleistet sein. Dem Patienten sollte empfohlen werden, sich vor jeder Instillation die Nase zu putzen.

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

Jeder Kontakt mit einer Person, die an Tuberkulose, Masern oder Windpocken erkrankt ist, sollte zu Beginn der Behandlung berücksichtigt werden.

Die Patienten sind darüber zu informieren, dass sich die volle Wirkung erst nach einigen Behandlungstagen einstellt. Daher sollte die Behandlung einer saisonalen Rhinitis möglichst vor der Exposition gegenüber Allergenen eingeleitet werden.

Glukokortikoide können den Augeninnendruck erhöhen. Patienten mit Glaukom oder Glaukom in der Familienanamnese sollten daher während der Einnahme dieses Arzneimittels engmaschig überwacht werden.

Sehstörungen

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.

Auch bei Augeninfektionen ist eine augenärztliche Untersuchung erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung nasaler Kortikosteroide bei Patienten, die sich einer langfristigen oralen Kortikosteroidtherapie unterziehen, führt nicht dazu, dass auf die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen bei der Reduzierung der Dosen oraler Kortikosteroide verzichtet werden kann. Diese sollten sehr allmählich reduziert werden, und die Entwöhnung sollte unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung (hinsichtlich Auftretens von Anzeichen einer akuten oder subakuten Nebenniereninsuffizienz) erfolgen, die über das Absetzen der systemischen Kortikosteroidtherapie hinausgeht.

Kinder und Jugendliche

Die Langzeiteffekte nasaler Glukokortikoide bei Kindern sind nicht vollständig bekannt. Ärzte sollten das Wachstum von Kindern, die Glukokortikosteroide über einen langen Zeitraum einnehmen, unabhängig von der Art der Anwendung engmaschig kontrollieren und den Nutzen der Glukokortikosteroidtherapie gegen eine mögliche Verlangsamung des Wachstums abwägen.

Es liegen Berichte über Wachstumsverzögerungen bei Kindern vor, die mit nasalen Kortikosteroiden in zugelassener Dosierung behandelt wurden. Bei Kindern, die eine langfristige Behandlung mit nasalen Kortikosteroiden erhalten, sollte die Körpergröße regelmäßig kontrolliert werden. Falls das Wachstum verzögert ist, sollte die Therapie im Hinblick auf eine Dosisminderung des nasalen Kortikosteroids neu überdacht werden. Falls möglich ist die niedrigste Dosis zu wählen, mit der sich eine effektive Symptomkontrolle aufrechterhalten lässt. Außerdem ist eine Überweisung des Patienten an einen Facharzt für Pädiatrie zu erwägen.

Wechsel in der Art der Anwendung

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten von systemischer Steroidbehandlung auf Budes Nasenspray umgestellt werden und wenn es Gründe gibt anzunehmen, dass deren Nebennierenfunktion eingeschränkt ist.

Budes enthält Kaliumsorbat

Dieses Arzneimittel enthält Kaliumsorbat und kann örtlich begrenzte Haut- oder Schleimhautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen von Budesonid mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Rhinitis beobachtet worden.

Der Metabolismus von Budesonid erfolgt in erster Linie über CYP3A4, einer Unterfamilie von Cytochrom P450. Bei Anwendung potenter CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B. Cobicistat-haltige Produkte, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und HIV-Proteaseinhibitoren wie Saquinavir, Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir, Ritonavir, Boceprevir sowie Ciclosporin, Ethinylestradiol und Troleandomycin, kann ein signifikanter Anstieg der Budesonid-Blutspiegel beobachtet werden. Sie können daher die systemische Verfügbarkeit von Budesonid um ein Vielfaches erhöhen. Die Kombination sollte vermieden werden, da keine Daten vorliegen, auf die sich eine Dosierungsempfehlung stützen könnte. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Zeitraum zwischen den entsprechenden Therapien so lang wie möglich sein. Eine Reduzierung der Budesonid-Dosis kann ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Im Rahmen einer Kurzzeitbehandlung hat dies eine geringe klinische Bedeutung.

Bei längerer oraler oder inhalativer Anwendung erfolgt ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Budesonid aufgrund Verringerung seines Leberstoffwechsels durch den Inhibitor. Dies geht einher mit dem Risiko eines auftretenden Cushing-Syndroms oder sogar einer Nebenniereninsuffizienz. Ein Kortikosteroid, welches nicht metabolisiert wird, sollte bevorzugt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin und Budesonid kann zu einer leichten Erhöhung des Budesonid-Plasmaspiegels führen, die klinisch jedoch keine Bedeutung hat.

Erhöhte Plasmakonzentrationen und eine verbesserte Wirkung von Kortikosteroiden wurden bei Frauen beobachtet, die auch mit Östrogenen und kontraceptiven Steroiden behandelt wurden; jedoch wurde kein Effekt bei Budesonid und gleichzeitiger Einnahme von niedrigdosierten oralen Kombinations-Kontrazeptiva beobachtet.

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

Da die Funktion der Nebennierenrinde unterdrückt werden kann, kann ein ACTH-Stimulationstest zur Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz falsche Ergebnisse (niedrige Werte) zeigen.

Zu berücksichtigende Kombinationen

Acetylsalicylsäure

Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei analgetischen oder antipyretischen Dosen von Acetylsalicylsäure (≥ 500 mg pro Dosis und/oder > 3 g pro Tag) sollte eine kombinierte Gabe überprüft werden.

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Geschwüre und gastrointestinale Blutungen.

Fluorchinolone

Es besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko einer Tendinopathie oder eines Sehnenrisses (in Ausnahmefällen), insbesondere bei Patienten, die eine längere Kortikosteroidtherapie erhalten.

Heparine

Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Vorsicht bei der Anwendung

Orale Antikoagulanzen

Bei systemischer und rektaler Anwendung von Glukokortikoiden besteht ein möglicher Einfluss der Kortikosteroidtherapie auf den Metabolismus von Antivitamin K und Gerinnungsfaktoren. Bei hohen Dosen oder bei längerer Behandlung von mehr als 10 Tagen besteht ein Blutungsrisiko (Schleimhaut des Verdauungstraktes, Gefäßbrüchigkeit), das spezifisch für eine Kortikosteroidtherapie ist.

Wenn eine Kombination begründet ist, sollte eine verstärkte Überwachung erfolgen: Sofern notwendig, erfolgt bei einer Kombination mit Antivitamin K eine biologische Kontrolle am 8. Tag, im Anschluss alle 15 Tage während sowie nach Ende der Kortikosteroidtherapie.

Enzyminduzierende Antikonvulsiva

Abnahme der Plasmakonzentrationen und Wirksamkeit von Kortikosteroiden aufgrund eines erhöhten Leberstoffwechsels durch den Induktor: Die Folgen sind besonders schwerwiegend bei Morbus-Addison-Patienten, die mit Hydrocortison behandelt werden, und bei Transplantationen.

Es wird eine klinische und biologische Überwachung hinsichtlich Anpassung der Kortikosteroiddosis während der Behandlung mit dem Induktor und nach dessen Absetzen empfohlen.

Cobimetinib

Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko: Klinische Überwachung.

Enzyminduktoren

Abnahme der Plasmakonzentrationen und Wirksamkeit von Kortikosteroiden aufgrund eines erhöhten Leberstoffwechsels durch den Induktor: Die Folgen sind besonders relevant bei Morbus-Addison-Patienten, die mit Hydrocortison behandelt werden, und bei Transplantationen.

Es wird eine klinische und biologische Überwachung hinsichtlich Anpassung der Kortikosteroiddosis während und nach der Therapie mit dem Induktor empfohlen.

Gastrointestinale topische Mittel, Antazida und Adsorbentia

Verminderung der Resorption von Budesonid.

Als Vorsichtsmaßnahme sollten diese topischen Mittel oder Antazida mit einem zeitlichen Abstand (möglichst mehr als 2 Stunden) zu jeglicher weiteren Medikation eingenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ergebnisse aus prospektiven epidemiologischen Studien und aus weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung haben kein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen durch die Anwendung von inhalativ oder intranasal angewendetem Budesonid während der frühen Schwangerschaft ergeben. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Wie bei anderen Arzneimitteln muss bei der Verabreichung von Budesonid während der Schwangerschaft der Nutzen für die Mutter gegen die Risiken für den Fetus abgewogen werden. Die Anwendung von Budesonid sollte so kurz wie möglich erfolgen.

Bei chronischen Erkrankungen, die über den gesamten Schwangerschaftsverlauf hinweg behandlungsbedürftig sind, ist eine leichte intrauterine Wachstumsverzögerung möglich. Eine neonatale Nebenniereninsuffizienz wurde in Ausnahmefällen nach einer hochdosierten Kortikosteroidtherapie beobachtet. Eine klinische (Gewicht, Diurese) und biologische (Blutzucker) Überwachung des Neugeborenen kann erforderlich sein.

Stillzeit

Budesonid geht in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosierungen von Budesonid sind keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Die biologischen oder klinischen Auswirkungen einer Langzeitbehandlung der Mutter wurden bisher allerdings nicht untersucht.

Das Stillen im Fall einer kurzzeitigen Behandlung ist folglich möglich. Bei chronischer Behandlung sollte vorsorglich auf das Stillen verzichtet werden.

Fertilität

Es gibt keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität durch intranasal angewendetes Budesonid.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Wenn Patienten von systemischen Kortikosteroiden (oral oder parenteral) auf Budesonid Nasenspray umgestellt werden, können unerwünschte Symptome außerhalb des Nasenbereichs demaskiert werden, die zuvor durch die systemische Therapie unter Kontrolle waren, z. B. allergische Konjunktivitis oder Dermatitis. Diese sind bei Bedarf zusätzlich zu behandeln.

In seltenen Fällen können Anzeichen oder Symptome einer systemischen Glukokortikoid-Nebenwirkung bei der Behandlung mit nasalen Glukokortikoiden auftreten. Diese sind vermutlich abhängig von Dosis, Behandlungsdauer, gleichzeitiger oder früherer Kortikosteroid-Behandlung und der individuellen Empfindlichkeit.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert:

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 Nebenwirkungen werden nach Häufigkeitskategorie auf folgender Basis aufgeführt:

1) Nebenwirkungen unter der Angabe der Häufigkeit, die - sofern verfügbar - aus klinischen oder epidemiologischen Studien gemeldet wurden,

oder,

2) wenn die Häufigkeit nicht abgeschätzt werden kann, mit der Häufigkeitsangabe „Häufigkeit nicht bekannt“.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Gelegentlich</i>	sofortige oder verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion (Erythem, Urtikaria, Hautausschlag, Juckreiz, Dermatitis, Angioödem)
	<i>Selten</i>	anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	<i>Selten</i>	Anzeichen und Symptome von systemischen Kortikosteroid-Nebenwirkungen, einschließlich Nebennierensuppression und Wachstumsretardierung bei Kindern (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Nicht bekannt</i>	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	<i>Selten</i>	verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4), erhöhter Augeninnendruck
	<i>Nicht bekannt</i>	Glaukom, Katarakt (bei Langzeitanwendung)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig</i>	örtliche Symptome wie Reizung der Nasenschleimhaut, leicht blutiges Sekret, Epistaxis (unmittelbar nach der Anwendung), trockene Nasenschleimhaut, oropharyngeale Schmerzen
	<i>Selten</i>	Geschwüre in der Nase, Septumperforation, Dysphonie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>Selten</i>	Blutergüsse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Muskelkrämpfe
	<i>Selten</i>	Osteoporose (bei Langzeitanwendung)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Nicht bekannt</i>	nasale und oropharyngeale Candidose

Infektionen durch *Candida albicans*

Während der Behandlung mit lokalen Kortikosteroiden wurden Fälle von nasalen und pharyngealen *Candida-albicans*-Infektionen beschrieben. In solchen Fällen ist es vorzuziehen, die nasale Kortikosteroidtherapie abubrechen und den Beginn einer entsprechend geeigneten Behandlung in Betracht zu ziehen.

Systemische Wirkungen

Gelegentlich können bei der nasalen Anwendung von Glukokortikoiden Anzeichen und Symptome systemischer Glukokortikoid-Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Das Risiko einer latenten Nebenniereninsuffizienz nach längerer Anwendung sollte berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es wurden bei Kindern, die intranasale Kortikosteroide erhielten, Wachstumsverzögerungen berichtet. Wegen der Gefahr von Wachstumsverzögerungen 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: <https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung von Budes ist selbst dann unwahrscheinlich, wenn sämtliche in der Flasche enthaltenen Sprühstöße auf einmal angewendet werden. Es ist nicht zu erwarten, dass akute Überdosierungen mit Budesonid klinisch relevant sind. Eine über einen längeren Zeitraum (über Monate) erfolgende Applikation von höheren als den empfohlenen Dosen (siehe Abschnitt 4.2) kann das Auftreten von Nebenwirkungen bedingen.

Eine langfristige Überdosierung könnte zu einer Hypophysen-Nebennieren-Suppression und bei dauerhafter Anwendung zu klinischen Anzeichen von Hyperkortisolismus führen. Diese Symptome verschwinden nach Absetzen der Behandlung; das Beenden sollte schrittweise erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung, Corticosteroide
ATC-Code: R01AD05

Budesonid ist ein Glukokortikosteroid, das nach topischer Anwendung eine starke örtliche, antiinflammatorische Wirkung auf die Nasenschleimhaut und nur schwache systemische Wirkungen besitzt.

Die nasale Instillation von Budesonid bei Nasenpolypen lindert die Symptome und reduziert das Polypenvolumen, sie verhindert jedoch nachweislich nicht die Notwendigkeit einer Entfernung der Nasenpolypen sowie das Wiederauftreten von Polypen.

Es wurde gezeigt, dass Kortikosteroide eine Vielzahl hemmender Wirkungen auf zahlreiche Zelltypen (z. B. Mastzellen, Eosinophile, Neutrophile, Makrophagen und Lymphozyten) sowie Mediatoren (z. B. Histamine, Eicosanoide, Leukotriene und Cytokine) haben, die bei allergischen Entzündungen beteiligt sind. Sie reduzieren auch Cytokine, Leukotriene und Chemokine (z. B. IL-1 bis IL-6, RANTES, TNF- α , IFN- γ und GM-CSF), die durch inflammatorische Zellen freigesetzt werden.

Budesonid bindet an Glukokortikoid-Rezeptoren. Dies führt zu einem Komplex, der als Transkriptionsfaktor wirkt und entweder entzündungsfördernde Mediatoren herab- oder entzündungshemmende Mediatoren hochreguliert. Es wird angenommen, dass etwa 10-100 steroidempfindliche Gene pro Zelle vorliegen.

Kinder und Jugendliche

Klinische Wirksamkeit

Die therapeutische Wirksamkeit von Budesonid Nasenspray wurde bei mehreren tausend Erwachsenen und Kindern beurteilt. Die meisten Studien wurden mit 1-mal täglich intranasal angewendetem Budesonid in abgegebenen Dosen von 32-256 Mikrogramm durchgeführt. Beispiele repräsentativer Studien, die die Anwendung von Budesonid zur Behandlung von Kindern bei saisonaler und perennialer allergischer Rhinitis bewerten, sind unten aufgeführt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der kombinierte Nasalsymptom-Score (*combined nasal symptom score* [CNSS]), welcher die Summe aus einzelnen Scores zu 3 nasalen Symptomen (Verstopfung, Sekretfluss und Niesen, jeweils bewertet auf einer Skala von 0-3) darstellt.

Saisonale allergische Rhinitis

Eine 2-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie beurteilte die Wirksamkeit und Sicherheit von je 1-mal täglich angewendetem Budesonid Nasenspray 16, 32 und 64 Mikrogramm bei 400 Kindern (im Alter von 2-5 Jahren) mit allergischer Rhinitis (saisonal oder perennial). Es gab eine deutliche Reduktion bezüglich der CNSS-Ausgangswerte in allen Behandlungsgruppen, einschließlich der Placebogruppe. Der Unterschied zwischen Budesonid Nasenspray 64 Mikrogramm und der Behandlung mit Placebo war statistisch nicht signifikant.

Perenniale allergische Rhinitis

Eine 6-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie beurteilte die Wirksamkeit und Sicherheit von 1-mal täglich angewendetem Budesonid Nasenspray 128 Mikrogramm bei 202 Kindern (im Alter von 6-16 Jahren) mit perennialer allergischer Rhinitis. Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren der gemessene CNSS-Wert und der Wert des inspiratorischen Spitzenflusses (*peak nasal inspiratory flow* [PNIF]). Budesonid Nasenspray verbesserte sowohl den CNSS- als auch den PNIF-Wert statistisch signifikant gegenüber Placebo. Die

Wirkung von Budesonid Nasenspray trat 12 Stunden nach der ersten Dosierung in Bezug auf CNSS und 48 Stunden in Bezug auf PNIF ein.

Klinische Sicherheit

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie zum Wachstum erhielten 229 vorpubertäre Kinder im Alter von 4-8 Jahren nach einer 6-monatigen Ausgangsperiode über einen Zeitraum von 12 Monaten entweder Budesonid Nasenspray 64 Mikrogramm 1-mal täglich oder Placebo. In dieser Studie war die Wachstumsgeschwindigkeit in der mit Budesonid Nasenspray und der mit Placebo behandelten Gruppe nach 12 Behandlungsmonaten ähnlich: Der mittlere Unterschied in der Wachstumsgeschwindigkeit (Placebo gegenüber Budesonid Nasenspray) betrug 0,27 cm/Jahr (95 % Konfidenz-Intervall: -0,07 - 0,62).

Einfluss auf die Plasmakortisolkonzentration

Die Anwendung von empfohlenen Dosen von Budesonid Nasenspray führt nicht zu klinisch relevanten Veränderungen der basalen Plasmakortisolkonzentration oder der ACTH-Stimulation. Bei gesunden Probanden wurde nach einer kurzzeitigen Anwendung von Budesonid Nasenspray eine dosisabhängige Suppression der Plasmakortisol- und Urinkortisolkonzentration beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Die nasale Applikation von Budesonid bei saisonalen und chronischen Rhinitiden führt neben der Resorption über die Nasenschleimhaut auch zu einer gastrointestinalen Resorption des Wirkstoffs, weil bei vermehrter Schleimproduktion in der Nase Wirkstoffanteile zusammen mit dem Sekret verschluckt werden. Der verschluckte Anteil führt aufgrund des hohen *First-Pass*-Effekts von Budesonid nur zu sehr niedrigen Plasmaspiegeln.

Die systemische Verfügbarkeit von Budesonid aus Budesonid-haltigem Nasenspray bezogen auf einen Hub beträgt 33 %. Bei Erwachsenen wird nach Anwendung von 256 Mikrogramm Budesonid Nasenspray innerhalb von 0,7 Stunden eine Plasmaspitzenkonzentration von 0,64 nmol/l erreicht. Nach Applikation von 256 Mikrogramm Budesonid Nasenspray beträgt die Fläche unter der Kurve (AUC) 2,7 nmol*h/l bei Erwachsenen.

Verteilung

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

Biotransformation

Budesonid wird in sehr hohem Maße (ca. 90 %) bei der ersten Leberpassage zu Metaboliten mit niedrigerer Glukokortikosteroid-Aktivität biotransformiert.

Die Glukokortikosteroid-Aktivität der Hauptmetaboliten 6-beta-Hydroxybudesonid und 16-alpha-Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1 % der Budesonid-Aktivität. Budesonid wird hauptsächlich über CYP3A4, eine Untergruppe des Cytochrom-P-450-Systems, metabolisiert. Budesonid unterliegt keiner lokalen metabolischen Inaktivierung in der Nase.

Elimination

Die Metaboliten werden unverändert oder in konjugierter Form hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Unverändertes Budesonid ist im Urin nicht nachgewiesen worden. Die systemische Clearance von Budesonid ist hoch (ungefähr 1,2 l/min) und die Plasmahalbwertszeit beträgt nach i. v.-Dosierung durchschnittlich 2-3 Stunden, bei Kindern 1,5 Stunden.

Linearität

Bei klinisch relevanten Dosen ist die Kinetik von Budesonid dosisproportional.

Kinder und Jugendliche

Budesonid hat bei asthmatischen Kindern im Alter von 4-6 Jahren eine systemische Clearance von ungefähr 0,5 l/min. Pro kg Körpergewicht haben Kinder eine Clearance, die ungefähr 50 % größer ist als die bei Erwachsenen. Die terminale Halbwertszeit von Budesonid nach Inhalation beträgt bei asthmatischen Kindern ungefähr 2,3 Stunden. Diese entspricht ungefähr der von gesunden Erwachsenen. Die AUC nach der Anwendung von 256 Mikrogramm Budesonid Nasenspray beträgt bei Kindern 5,5 nmol*h/l. Dies weist auf eine höhere systemische Glukokortikosteroid-Exposition bei Kindern als bei Erwachsenen hin. Bei klinisch empfohlenen Dosen ist die Pharmakokinetik von Budesonid dosisproportional und die Plasma-Exposition korreliert mit dem Gewicht des Patienten. Deshalb sollte dies bei der Festlegung der Dosis für Kinder und Jugendliche in Betracht gezogen werden.

Besondere Anwendergruppen

Stillzeit

Die Erhaltungstherapie mit inhalativ angewendetem Budesonid (200 oder 400 µg 2-mal täglich) bei stillenden Frauen mit Asthma führt zu einer vernachlässigbaren systemischen Budesonid-Exposition bei den gestillten Säuglingen. In einer pharmakokinetischen Studie betrug die geschätzte tägliche Dosis beim Säugling 0,3 % der täglichen mütterlichen Dosis für beide Dosierungen, und die durchschnittliche Plasmakonzentration bei Säuglingen wurde unter der Annahme einer vollständigen oralen Bioverfügbarkeit beim Säugling auf $\frac{1}{600}$ der gefundenen Konzentrationen im mütterlichen Plasma geschätzt. Die Budesonid-Konzentrationen in Plasma-Proben von Säuglingen lagen unter der Bestimmungsgrenze.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten bei Gabe von therapeutischen Dosen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurde gezeigt, dass oral verabreichtes Budesonid in Dosen von 25 Mikrogramm/kg/Tag die Inzidenz von Lebertumoren bei männlichen Ratten erhöht. Diese Wirkungen wurden auch in einer Langzeit-Follow-up-Studie mit anderen Kortikosteroiden (Prednisolon und Triamcinolonacetonid) beobachtet und gelten daher als Klasseneffekte der Kortikosteroidgabe.

Glukokortikosteroide, einschließlich Budesonid, haben bei Tieren teratogene Wirkungen induziert, darunter Gaumenspalten und Skelettmissbildungen. Derartige Wirkungen beim Menschen sind unter therapeutischen Dosen unwahrscheinlich.

Budesonid hatte keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit bei Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- mikrokristalline Cellulose - Carmellose-Natrium [89:11]
- Polysorbat 80 [pflanzlich]
- Kaliumsorbat (Ph.Eur.)
- Glucose
- Natriumedetat (Ph.Eur.)
- Salzsäure 36 %
- Ascorbinsäure
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch:

Nach Anbruch der Flasche 3 Monate verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Für Lagerungshinweise nach dem ersten Öffnen siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Glasflasche des Typ III mit passender Nasenspraypumpe aus Kunststoff und einem Nasenapplikator aus Polypropylen.

Packungsgrößen:

1x120 Sprühstöße (1x10 ml)

2x120 Sprühstöße (2x10 ml)

3x120 Sprühstöße (3x10 ml)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Budes 32 Mikrogramm/Sprühstoß

67866.00.00

Budes 64 Mikrogramm/Sprühstoß

67867.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:

11. September 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:

31. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig