

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cyclocaps Budesonid 200 µg
Cyclocaps Budesonid 400 µg
Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine 200 µg Kapsel enthält 230 µg Budesonid und gibt 200 µg über das Mundstück des Cyclohalers® frei.
Eine 400 µg Kapsel enthält 460 µg Budesonid und gibt 400 µg über das Mundstück des Cyclohalers® frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation
Die 200 µg Kapsel hat eine hellrosa, aque Kappe und einen farblosen transparenten Kapselkörper mit dem Aufdruck Logo/BUDE 200.
Die 400 µg Kapsel hat eine rosa, opaque Kappe und einen farblosen transparenten Kapselkörper mit dem Aufdruck Logo/BUDE 400.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Cyclocaps Budesonid wird angewendet zur Dauerbehandlung des persistierenden Asthma bronchiale.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte sorgfältig individuell auf die geringste noch effektive Dosis zur Kontrolle der Asthmasymptome eingestellt werden. Nach der Umstellung des Patienten von einem Inhalationssystem auf ein anderes sollte die Dosierung erneut eingestellt werden. Es wird empfohlen, nach jeder Anwendung den Mund mit reichlich Wasser auszuspülen und das Spülwasser anschließend auszuspucken, um Heiserkeit, Rachenirritationen und Candida Infektionen von Mund und Rachen zu vermeiden und mögliche systemische Effekte zu vermindern. Der Kapselinhalt wird mit Hilfe eines Inhalators namens Cyclohaler® inhaliert. Cyclocaps Budesonid sollte ausschließlich in Verbindung mit dem Cyclohaler® angewendet werden und ist nur zur oralen Inhalation bestimmt.

Asthma bronchiale

Inhalierbares Budesonid kann die Dosierung von oralen Glukokortikoiden zur Kontrolle von Asthma bronchiale ersetzen oder signifikant reduzieren. Die Umstellung von oralen Steroi-

den auf inhalierbares Budesonid sollte begonnen werden, wenn sich der Patient in einem relativ stabilen Zustand befindet. Über einen Zeitraum von etwa 10 Tagen wird dann eine hohe Dosis von inhalierbarem Budesonid in Kombination mit der zuvor angewendeten oralen Steroid-Dosis verabreicht. Danach sollte die orale Steroid-Dosis allmählich reduziert werden (um z.B. monatlich 2,5 Milligramm Prednisolon oder Äquivalent) bis zur niedrigsten möglichen Dosierung. In vielen Fällen ist es möglich, die orale Steroid-Gabe völlig durch inhalierbares Budesonid zu ersetzen. Weitere Information zum Absetzen von Kortikosteroiden siehe Abschnitt 4.4

Erwachsene:

Die empfohlene Dosis beträgt 200 -1600 µg täglich, verteilt auf 2 Einzeldosen. Die Anfangsdosierung sollte der Schwere der Krankheit angepasst sein. Die Erhaltungsdosierung sollte auf die niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann, eingestellt werden. Falls dies weniger als 400 µg pro Tag erfordert, können diese Präparate nicht eingesetzt werden. Falls dies weniger als 800 µg pro Tag erfordert, kann die 400 µg Wirkstärke nicht eingesetzt werden.

Kinder

Kinder ab 6 Jahren:

Die empfohlene Dosis beträgt 200-400 µg täglich, verteilt auf 2 Einzeldosen. In schweren Fällen von Asthma bronchiale kann eine Dosierung bis zu 800 µg pro Tag, verteilt auf Einzeldosen, notwendig sein. Die Anfangsdosierung sollte der Schwere der Krankheit angepasst sein. Die Erhaltungsdosierung sollte auf die niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann, eingestellt werden. Falls dies weniger als 400 µg pro Tag erfordert, können diese Präparate nicht eingesetzt werden. Falls dies weniger als 800 µg pro Tag erfordert, kann die 400 µg Wirkstärke nicht eingesetzt werden.

Art der Anwendung

Die Kapseln dürfen nur mittels des Cyclohalers® entsprechend der Gebrauchsanweisung angewendet werden. Die Kapseln müssen im Blisterstreifen aufbewahrt und sollten erst vor Gebrauch entnommen werden. Wichtig ist es, den Patienten zu instruieren, kräftig und tief durch das Mundstück einzusatmen, damit die optimale Dosis die Lungen erreicht.

Wegen der geringen Menge des freigesetzten Medikamentes schmeckt und fühlt der Patient nahezu nichts bei der Anwendung von Cyclocaps Budesonid.

Der Inhalator sollte nicht verwendet werden, wenn er beschädigt oder das Mundstück locker ist. Es ist wichtig, den Patienten darauf hinzuweisen, nicht auf das Mundstück zu beißen oder an dem Mundstück zu kauen.

Detaillierte Informationen finden sich in der Bedienungsanleitung zu jedem Cyclohaler®.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anzuwenden bei Kindern unter 6 Jahren

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Therapie mit inhalierbarem Budesonid rein prophylaktischer Natur ist. Die Einnahme sollte täglich erfolgen, auch wenn keine Symptome vorliegen. Budesonid ist nicht geeignet zur Behandlung des akuten Bronchospasmus oder als Primärmedikation des Status asthmaticus oder anderer akuter asthmatischer Episoden.

Besondere Warnhinweise:

Patienten mit Lungentuberkulose sollten überwacht werden. Besondere Vorsicht und adäquate spezifische therapeutische Kontrolle vor dem Einsatz von Budesonid ist geboten bei Patienten mit pulmonaler Tuberkulose. Patienten mit Mykosen oder viralen Infektionen im Bereich der Atemwege sollten ebenfalls überwacht werden.

Vorsicht ist angezeigt bei der Behandlung von Patienten mit pulmonalen Erkrankungen wie Bronchioektasie oder Pneumokoniose wegen möglicher Pilzinfektionen.

Akute Exazerbationen des Asthmas kann den Einsatz höhere Dosierung von Budesonid oder zusätzlich die kurzzeitige Gabe systemischer Glukokortikoide und/oder Antibiotika, falls eine Infektion vorliegt, erfordern.

Patienten sollten stets einen kurzwirksamen inhalierbaren Bronchodilatator bei sich führen, um akute Asthmasymptome zu lindern.

Im Falle massiver Schleimabsonderung im Respirationstrakt wird eine Freilegung notwendig, um die Wirksamkeit von Budesonid zu gewährleisten.

Patienten soll geraten werden, Ihren Arzt aufzusuchen, falls sich deren Asthma verschlechtert (gesteigerte Häufigkeit der Anwendung von kurzwirksamen Bronchodilatoren oder anhaltende Atemprobleme). Der Patient sollte neu beurteilt und die Notwendigkeit einer gesteigerten entzündungshemmenden Behandlung, Erhöhung der Dosierung oder die Gabe oraler Kortikosteroide in Betracht gezogen werden.

Wie bei anderer Inhalationstherapie auch können paradoxe Bronchospasmen einhergehend mit einem Keuchen nach der Inhalation auftreten. Die Gabe von Budesonid sollte abgebrochen werden; die Behandlung sollte überprüft und alternative Therapiemaßnahmen ergriffen werden.

Systemische Nebenwirkungen können mit jedem inhalierten Kortikosteroiden auftreten, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Solche Reaktionen treten deutlich seltener bei der Inhalationstherapie auf als bei oraler Glukokortikoidgabe. Mögliche systemische Effekte schließen die adrenale Suppression, die Verminderung der Knochendichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen sowie Katarakt, Glaukom und seltener eine Reihe von psychologischen und Verhaltenswirkungen, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression und Aggression (besonders bei Kindern), ein. Deshalb ist es wichtig, dass die niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle der Erkrankung aufrechterhalten werden kann, verabreicht wird.

Um das Risiko einer Candida-Infektion im Mund-Rachenbereich zu verringern, sollte der Patient instruiert werden, den Mund nach jeder Inhalation auszuspülen oder die Zähne zu putzen und/oder die Inhalation vor einer Mahlzeit durchzuführen. In den meisten Fällen ist unter diesen Bedingungen eine antimykotische Therapie erfolgreich, ohne dass die Behandlung Budesonid unterbrochen werden muss.

Sorgfalt ist angezeigt bei einer Langzeitbehandlung mit Budesonid und einem potenten CYP3A4 Inhibitor (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir). Siehe auch Abschnitt 4.5 („Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“)

Bei schweren Leberfunktionsstörungen kann die Metabolisierung von Budesonid verzögert sein, was zu erhöhten Plasmaspiegeln führen kann. Daraus können mögliche systemische Effekte entstehen, deshalb sollte die Hypothalamus-Hypophysen-Aschenfunktion bei diesen Patienten in regelmäßigen Intervallen überwacht werden.

Es wird empfohlen, das Wachstum von Kindern, die eine Langzeittherapie mit inhalativ anzuwendenden Glukokortikoiden erhalten, regelmäßig zu kontrollieren. Bei Wachstumsverzögerungen sollte die Therapie beurteilt werden mit dem Ziel, die Dosis des inhalativ anzuwendenden Glukokortikoids auf die niedrigste Dosis zu verringern, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten werden kann. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Kortikosteroid-Therapie und einer möglichen Wachstumsverzögerung muss sorgfältig abgewogen werden. Zusätzlich sollte empfohlen werden, den Patienten an einen pädiatrisch tätigen Lungenfacharzt zu überweisen.

Eine begrenzte Anzahl von Daten aus Langzeitstudien weist darauf hin, dass die meisten Kinder und Jugendlichen unter einer Inhalationstherapie mit Budesonid letztlich ihre Erwachsenengröße erreichen. Jedoch wurde eine initiale, aber vorübergehende Wachstumsverzögerung (etwa 1 cm) beobachtet. Diese tritt im Allgemeinen während des ersten Behandlungsjahres auf.

Potenzielle Wirkungen auf die Knochendichte sollten besonders bei Patienten unter hoher Dosierung über einen längeren Zeitraum in Betracht gezogen werden, die zusätzliche Risikofaktoren für eine Osteoporose aufweisen. Langzeitstudien mit inhalierbarem Budesonid bei Kindern mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 400 µg (Inhalationsdosis) oder bei Erwachsenen mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 800 µg (Inhalationsdosis) zeigten keine signifikanten Effekte auf die Knochenmineraldichte.

Bei der Behandlung mit hohen Dosen, insbesondere bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung, kann eine klinisch relevante Funktionsminderung der Nebennierenrinde auftreten. In solchen Fällen sollte in Stresssituationen oder vor chirurgischen Eingriffen eine zusätzliche Glukokortikoidgabe erwogen werden.

Die Nebennierenrindenfunktion sollte regelmäßig überwacht werden, weil die Dosis an systemischen Kortikosteroiden reduziert wird, wenn die Patienten von systemischen auf inhalierbare Kortikosteroide umgestellt werden, sowie bei Patienten unter hochdosierter Langzeittherapie.

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.

Die 200 µg Kapsel enthält 24,77 mg Lactose-Monohydrat; die 400 µg Kapsel enthält 24,54 mg Lactose-Monohydrat. Die Menge an Lactose pro Kapsle ist gering und führt normalerweise zu keinen Problemen bei Lactose-Intoleranz. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht anwenden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen:

Nicht Kortikoid-abhängige Patienten:

Ein therapeutischer Effekt wird üblicherweise innerhalb von 10 Tagen erreicht. Bei Patienten mit starker Verschleimung der Bronchien sollte eine initiale Therapie mit systemischen Glukokortikoiden (etwa 2 Wochen) gegeben werden.

Kortikoid-abhängige Patienten:

Während der Umstellung von oralen Kortikoiden auf Cyclocaps Budesonid sollte sich der Patient in einer relativ stabilen Phase befinden. Eine hohe Dosis Budesonid sollte in Kombination mit dem zuvor angewendeten Kortikosteroid für einen Zeitraum von 10 Tagen verabreicht werden. Danach sollte die orale Dosis allmählich reduziert werden (z. B. um 2,5 mg Prednisolon oder Äquivalent pro Monat) bis zur niedrigsten möglichen Dosis.

Während der Umstellung von oralen Kortikoiden auf Cyclocaps Budesonid tritt bei einer Reihe von Patienten ein allgemein reduzierter Steroideffekt auf. Frühere allergische Symptome, wie Rhinitis und Ekzem, können wieder auftreten. Die Patienten können zusätzlich unter Lethargie, Muskel- und Gelenkschmerzen und manchmal Schwindel und Erbrechen leiden. In diesen Fällen sollte zusätzlich mit geeigneten Arzneimitteln behandelt werden, um den Patienten zu ermutigen, die Therapie mit Cyclocaps Budesonid fortzusetzen und die oralen Steroide abzusetzen, es sei denn, dies ist medizinisch nicht gerechtfertigt.

Allergien sollten mit Antihistaminika und/oder topischen Mitteln, einschließlich topischer Kortikosteroiden, behandelt werden. Eine zeitlich begrenzte Erhöhung der oralen Kortikosteroid-Dosis kann ebenso angezeigt sein.

Eine zusätzliche systemische Kortikoid-Therapie oder Budesonid-Therapie sollte nicht abrupt beendet werden. Besondere Vorsicht ist während der ersten Monate nach Umstellung von systemischen Kortikosteroiden auf Budesonid geboten, um sicherzustellen, dass die Adrenokortikalreserve des Patienten ausreicht, um speziellen Krisensituationen, wie Trauma, chirurgische Eingriffe oder Infektionen, entgegenzuwirken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Langzeitgabe von Budesonid zusammen mit einem Inhibitoren des Cytochrom-P450-3A4-Systems (z.B.. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir) kann das Risiko einer Zunahme der systemischen Nebenwirkungen von Budesonid, wie Nebennierenrindeninsuffizienz, erhöhen. Die einmal tägliche Einnahme vom 200 mg Ketoconazol erhöhte die Plasmaspiegel von gleichzeitig angewendetem Budesonid (eine Einzeldosis von 3 mg) um durchschnittlich das 6fache. Wurde Ketoconazol 12 Stunden nach der Budesonidanwendung verabreicht, betrug die Plasmakonzentration im Mittel das 3fache. Für inhalierbares Budesonid fehlen hierzu Informationen, jedoch sind erkennbare Anstiege der Plasmaspiegel zu erwarten. Da Daten zur Dosierung fehlen, sollte eine Kombinationstherapie vermieden werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte das Intervall zwischen der Gabe eines potenten CYP3A4 Inhibitors und Budesonid so groß wie möglich sein. Auch sollte eine Reduktion der Budesonid-Dosis in Betracht gezogen werden.

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

Da die Nebennierenfunktion unterdrückt sein kann, kann ein ACTH Stimulationstest zur Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz zu falschen (niedrige Werte) Ergebnissen führen.

Begrenzte Daten über diese Interaktion unter hoch dosiertem inhalierbarem Budesonid zeigen, dass deutlich Anstiege der Plasmaspiegel (im Mittel um das 4fache) auftreten, wenn Itraconazol, 200 mg einmal täglich, zusätzlich zu inhalierbarem Budesonid (Einmaldosis von 1000 µg) verabreicht wird.

Erhöhte Plasmakonzentrationen sowie verstärkte Effekte der Kortikosteroide wurden bei Frauen, die zusätzlich mit Östrogenen und kontrazeptiven Steroiden behandelt wurden, beobachtet. Solche Effekte wurden nicht bei Budesonid unter gleichzeitiger Gabe niedrig dosierter Kombinationen oraler Kontrazeptiva gesehen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die meisten Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Studien und weltweiter Vermarktungsdaten konnten kein erhöhtes Risiko für nachteilige Effekte auf den Fötus und Säugling aufgrund der Anwendung von inhalierten Budesonid während der Schwangerschaft aufweisen. Es ist sowohl für den Fötus als auch für die Mutter wichtig, eine geeignete Asthma-Behandlung während der Schwangerschaft beizubehalten. Wie bei allen Arzneimitteln, die während der Schwangerschaft verabreicht werden, sollte der Nutzen der Anwendung von Budesonid während der Schwangerschaft mit dem Risiko für den Fötus abgewogen werden.

Die Anwendung von Kortikosteroiden bei trächtigen Tieren zeigte abnorme Entwicklungen des Foetus. In wieweit dies für den Menschen relevant ist, ist nicht nachgewiesen. Die Anwendung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sein denn, dies wäre zwingend notwendig. Wenn die Behandlung mit Glukokortikoiden während der Schwangerschaft unvermeidbar ist, sollte inhalierbaren Glukokortikoiden wegen ihrer geringeren systemischen Effekte der Vorzug vor äquipotenter antiasthmatischer Dosierung oraler Glukokortikoiden gegeben werden. Die pränatale Aufnahme und Glukokortikoid-induziertes verzögertes Wachstum beim Menschen kann das Risiko für Hypertension und kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter erhöhen.

Stillzeit

Budesonid tritt in die Muttermilch über.

Bei der Anwendung therapeutischer Dosen sind jedoch keine Effekte beim Säugling zu erwarten. Budesonid kann während der Stillzeit angewendet werden.

Eine Erhaltungstherapie mit inhalierbarem Budesonid (200 µg oder 400 µg zweimal täglich) bei stillenden Frauen mit Asthma bronchiale führten zu einer vernachlässigbaren systemischen Belastung des Säuglings mit Budesonid. In einer pharmakokinetischen Studie betrug die geschätzte tägliche Dosis des Kindes 0,3 % der täglichen mütterlichen Dosis für beide Stärken. Die mittlere Plasmakonzentration bei Kindern wird auf 1/600stel der im mütterlichen Plasma beobachteten Konzentrationen geschätzt, vorausgesetzt wird eine völlige orale Bioverfügbarkeit beim Kind. Die Budesonidkonzentrationen in kindlichen Plasmaproben lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze. Basierend auf Daten von inhalierbarem Budesonid und der Tatsache, dass Budesonid lineare PK Eigenschaften innerhalb der therapeutischen Dosierungsintervallen nach inhalativen, oralen und rektalen Gaben zeigt, ist die unter therapeutischen Dosen von Budesonid zu erwartende Belastung des Säuglings gering.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10000$)

Unbekannt (kann auf Grund der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden)

Gelegentlich können Anzeichen oder Symptome systemischer Glukokortikosteroid-Nebenwirkungen mit inhalierbaren Glukokortikosteroiden auftreten, die wahrscheinlich von der Dosierung, der Anwendungsdauer, der begleitenden oder früheren Kortikosteroid-Exposition und der individuellen Empfindlichkeit abhängen.

	<i>häufig</i>	<i>gelegentlich</i>	<i>selten</i>	<i>sehr selten</i>	<i>unbekannt</i>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	<i>oro-pharyngeale Candidiasis (siehe Abschnitt 4.4)</i>				
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			<i>Sofortige oder verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Rash, Kontaktdermatitis, Urtikaria, Angioödem und anaphylaktischer Schock</i>		
<i>Erkrankungen des Endokriniums</i>			<i>Zeichen und Symptome systemischer Kortikosteroiddefekte, einschließlich adrenale Suppression und Wachstumsverzögerung* (siehe unten)</i>		
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		<i>Angstzustände, Depression</i>	<i>Nervosität, Ruhelosigkeit, Verhaltensauffälligkeiten (insbesondere bei Kindern*), psychomotorische Hyperaktivität</i>		<i>Schlafstörungen, Aggression</i>
<i>Störungen des Nervensystems</i>		<i>Tremor</i>			<i>Geschmacksveränderung</i>
<i>Augenerkrankungen</i>		<i>Katarakt, Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4)</i>		<i>Glaukom</i>	
<i>Erkrankungen der Atemwege und des Mediastinums</i>	<i>Husten Irritationen des Mund- und Rachenraumes</i>		<i>Paradoxe Bronchospasmen (s. Abschnitt 4.4), Dyspnoe, Heiserkeit</i>		

<i>Gastrointestinale Störungen</i>					<i>Trockener Mund Übelkeit</i>
<i>Erkrankungen des Muskuloskeletal- und Bindegewebes</i>		<i>Muskelkrämpfe</i>			
<i>Untersuchungen</i>				<i>Minderung der Knochendichte</i>	

* Siehe u.a. Kinder

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Klinische Studien mit 13119 Patienten unter inhalativer Budesonid-Behandlung und 7278 Patienten unter Placebo wurden gepoolt. Die Häufigkeit von Angstzuständen betrug 0,67 % unter inhalierbarem Budesonid und 0,63 % unter Placebo, die von Depressionen betrug 0,67 % unter inhalierbarem Budesonid und 1,15 % unter Placebo

Inhalativ anzuwendende Glukokortikoide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Die beschriebenen systemischen Effekte treten jedoch erheblich seltener unter inhalierbarem Budesonid auf als unter oralen Kortikosteroiden.

Heiserkeit und Reizungen des Rachenraumes sind reversibel und verschwinden nach dem Absetzen der Therapie, Dosisreduktion und/oder Schonung der Stimme.

Es besteht ein zunehmendes Risiko für Lungenentzündung bei Patienten unter Anfangstherapie mit Budesonid bei einer vor kurzem diagnostizierten COPD. Eine gewichtete Beurteilung von acht zusammengefassten klinischen Studien mit 4643 COPD Patienten unter Budesonid-Behandlung und 3643 randomisiert zu Nicht-ICS Behandlungen zeigten jedoch kein erhöhtes Risiko für eine Lungenentzündung. Die Ergebnisse der ersten sieben dieser acht Studien wurden als eine Metaanalyse veröffentlicht.

Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein und kann deshalb allergische Reaktionen hervorrufen.

Kinder

Systemische und inhalative Kortikosteroide, einschließlich Budesonid, können Wachstumsverzögerungen bei Kindern verursachen. Es wurden keine Langzeitstudien in Kindern, die mit Budesonid behandelt wurden, durchgeführt. Auf Basis verfügbarer Daten aus Kurzzeitstudien (siehe Abschnitt 5.1) entspricht das insgesamt beobachtete Sicherheitsprofil von Budesonid bei Kindern dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen.

Wegen des Risikos der Wachstumsverzögerung bei Kindern sollte das Wachstum wie in Abschnitt 4.4 („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) 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

Die akute Toxizität von Budesonid ist gering. Akute Überdosierung von Budesonid, sogar in exzessiven Dosen, lässt kein klinisches Problem erwarten.

Bei chronischer Überdosierung können systemische Glukokortikoideffekte, wie z. B. eine erhöhte Infektanfälligkeit, ein Hyperkortizismus und eine Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten.

Eine Nebennierenrindenatrophie kann auftreten und die Fähigkeit, sich Stresssituationen anzupassen, kann verschlechtert sein. Es sind keine besonderen Notfallmaßnahmen notwendig. Die Behandlung mit Cyclocaps Budesonid sollte mit der geringsten noch effektiven Dosis zur Kontrolle der Asthmasymptome weitergeführt werden.

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenfunktion erholt sich innerhalb weniger Tage.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-Astmatikum, Inhalat, Glukokortikoid

ATC-Code: R03BA02

Wirkmechanismus

Budesonid ist ein topisches kortikosteroid. Nach oraler Inhalation hat es einen lokalen entzündungshemmenden Effekt auf die Bronchialschleimhaut. Der Wirkungsmechanismus der Glukokortikoide ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Den größten Nutzen erzielt eine Therapie mit Budesonid Pulver zur Inhalation innerhalb 10 Tagen nach Beginn der Behandlung. Die regelmäßige Anwendung von Budesonid reduziert die chronische Entzündung der asthmatischen Lungen.

Es wurde eine offene, unkontrollierte Studie (D9422C0001) zur Untersuchung von Budesonid bei 108 pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren) mit leichter bis mittelschwerer Morbus Crohn-Erkrankung des Ileum und / oder des aufsteigenden Teils des Dickdarms durchgeführt. Die mediane Dauer der Behandlung von Budesonid betrug 58 Tagen (zwischen 5 Tage bis 90 Tage). Die Patienten wurden mit oralem Budesonid einmal täglich entsprechend ihrem Körpergewicht dosiert, Patienten mit einem Gewicht von ≤ 25 kg erhielten 6 mg einmal täglich für 8 Wochen; Patienten mit einem Gewicht von > 25 kg erhielten 9 mg einmal täglich 8 Wochen lang. Während der 8-wöchigen Behandlung ergab sich eine Verringerung des Mittelwertes (\pm SD) PCDAI von 19,1 (\pm 10,1) auf 9,1 (\pm 8,5), was auf eine Verbesserung der Krankheitsaktivität hindeutet; mit einer Verbesserung der mittleren (\pm SD) IMPACT 3 Punktzahl von 132,1 (\pm 18,8) bis 140,9 (\pm 16,9). Unerwünschte Nebenwirkungen wurden bei einer ähnlichen Häufigkeit und Schwere beobachtet, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurden und traten meisten in Verbindung mit Morbus Crohn, Pubertät und möglichen GCS-bezogenen Nebenwirkungen auf.

Es wurde eine offene, nicht-vergleichende Studie (D9422C00002) entwickelt, um Budesonid 6 mg einmal täglich als Erhaltungstherapie bei 50 pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 17 Jahren) mit leichten bis mittelschweren Morbus Crohn-Erkrankung des Ileum und / oder des aufsteigenden Teils des Dickdarms, die in klinischer Remission waren (PCDAI \leq 10) zu beurteilen. Die Behandlung bestand aus einer 12-wöchigen Phase mit einer Erhaltungstherapie von 6 mg einmal täglich, einer 2-wöchigen Phase mit Verringerung bis 3 mg einmal täglich. Die mediane Dauer der Behandlung von Budesonid betrug 98,5 Tage (zwischen 11 Tage bis 135 Tage). Die meisten Patienten blieben im klinischen Remissionsstadium, da es keine signifikanten Veränderungen im mittleren PCDAI-Composite-Score oder IMPACT 3-Score gab. Die mittlere (SD) PCDAI betrug 4,85 (3,62) an der Basisline und 6,89 (8,08) nach 12 Wochen der Erhaltungstherapie mit Budesonid 6 mg täglich. Zu den gleichen Zeitpunkten lag der mittlere IMPACT3-Wert bei 145,62 (12,43) bzw. 146,98 (15,48). Unerwünschte Nebenwirkungen wurden bei einer ähnlichen Häufigkeit und Schwere beobachtet, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurden und traten meistens in Verbindung mit Morbus Crohn, Pubertät und möglichen GCS-bezogenen Nebenwirkungen auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kinder und Jugendliche

Bei 157 Kindern (Alter 5-16 Jahre), die mit einer durchschnittlichen täglichen Dosis von 504 μ g über 3-6 Jahre behandelt wurden, wurden Untersuchungen mit der Spaltlampe durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit 111 asthmatischen Kindern gleichen Alters verglichen. Inhalierbares Budesonid ging nicht einher mit einem erhöhten Auftreten eines posterior subkapsulären Katarakts.

Einfluss auf die Plasma-Kortisol-Konzentration

Studien an gesunden Freiwilligen mit Budesonid haben einen Dosis-abhängigen Effekt auf Kortisol im Plasma und Urin gezeigt. Budesonid verursacht unter der empfohlenen Dosierung signifikant weniger Effekte auf die Nebennierenfunktion als 10 mg Prednisolon, wie mittels ACTH-Test gezeigt wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Die in die Lungen gelangte Menge an Budesonid wird rasch und vollständig absorbiert. Nach Verabreichung wird die Peak-Konzentration innerhalb von 5-10 Minuten erreicht. Etwa 25-30% einer Einzeldosis gelangt in die Lungen. Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Budesonid beträgt \pm 10 %. Das Verteilungsvolumen von Budesonid beträgt etwa 300 L. Nach Inhalation werden Peak Plasmakonzentrationen von Budesonid (4,0 nmol/L nach einer Dosis von 800 μ g) innerhalb von 30 Minuten erreicht. Die maximale Plasmakonzentration und die Fläche unter dem Plasmakonzentration-Zeit Profil steigt linear mit der Dosis, aber geringfügig (20-30 %) höher nach wiederholten Dosierungen (3wöchige Behandlung) als nach einer Einzeldosis. Die Lungendeposition bei gesunden Personen wird mit bis zu 34 % \pm 10 % der abgegebenen Dosis (arithmetisches Mittel \pm SD) angegeben, 22 % verbleiben im Mundstück und der Rest (etwa 45 % der abgegebenen Dosis) wird geschluckt.

Distribution

Budesonid hat ein Verteilungsvolumen von etwa 3 L/Kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt im Mittel 85-90 %.

Biotransformation und Elimination

Budesonid unterliegt in einem extensiven Maße (ca. 90 %) einer Biotransformation bei der ersten Leberpassage zu Metaboliten mit niedriger Glukokortikosteroidaktivität. Die Gluko-

kortikosteroidaktivität der Hauptmetaboliten, 6 β -Hydroxybudesonid und 16 α -Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1 % der Aktivität von Budesonid. Die Metabolisierung von Budesonid wird hauptsächlich durch CYP3A, eine Unterfamilie des Cytochrom p450, vermittelt.

Elimination

Die Metaboliten von Budesonid werden als solche oder in konjugierter Form hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Es wurde kein unverändertes Budesonid im Urin entdeckt. Budesonid hat eine hohe systemische Clearance (etwa 1,2 L/min) bei gesunden Erwachsenen. Die terminale Halbwertszeit von Budesonid beträgt im Mittel 2-3 Stunden nach i.v. Gabe.

Linearität

Die Kinetik von Budesonid bei klinisch relevanten Dosierungen verhält sich Dosisproportional.

Kinder

Budesonid hat eine systemische Clearance von etwa 0,5 L/min bei 4-6 Jahre alten asthmatischen Kindern. Kinder haben pro Kg Körpergewicht eine Clearance, die etwa 50 % höher ist als bei Erwachsenen. Nach Inhalation von Budesonid beträgt die terminale Halbwertszeit bei asthmatischen Kindern etwa 2,3 Stunden. Das ist in etwa gleich wie bei gesunden Erwachsenen. Bei asthmatischen Kindern, die mit Budesonid behandelt werden (Einzeldosis von 800 μ g), wird die Plasmakonzentration C_{max} (4,85 nmol/L) nach 13,8 Minuten erreicht und nimmt danach schnell ab. AUC betrug 10,5 nmol/L. Der AUC-Wert ist generell vergleichbar mit dem bei Erwachsenen unter derselben Dosis, aber der C_{max} Wert ist tendenziell höher bei Kindern. Die Lungendeposition bei Kindern (31 % der nominalen Dosis) ist ähnlich der, die bei gesunden Erwachsenen gemessen wurde (34 % der nominalen Dosis)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigten innerhalb der therapeutischen Dosierung auf der Basis von Studien zur chronischen Toxizität, Mutagenität und Kanzerogenität keine besonderen Gefahren für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (enthält geringe Mengen an Milchproteinen)

Zusammensetzung der 200 Mikrogramm Kapsel: Eisenoxid, rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine

Zusammensetzung der 400 Mikrogramm Kapsel: Eisenoxid, schwarz (E172), Eisenoxid, rot (E172), Ponceau 4R (E124), Titandioxid (E171), Gelatine

Zusammensetzung der Drucktinte für beide Kapseln: Eisenoxid, schwarz (E172), Schellack, n-Butylalkohol, gereinigtes Wasser, Isopropylalkohol, Propylenglykol, dehydratisierter Alkohol, starke Ammoniak-Lösung und Kaliumhydroxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackungen mit 1x, 2x, 3x, 5x, 6x, 10x, 12x und 20x10 Kapseln, mit oder ohne Inhalator (Cyclohaler)

PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackungen mit 1x, 2x, 3x, 4x, 6x, 8x, 10x, 12x und 20x14 Kapseln, mit oder ohne Inhalator (Cyclohaler)

PP Behältnisse mit PE Verschluss mit 60 oder 120 Kapseln mit oder ohne Inhalator (Cyclohaler).

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

7. Inhaber der Zulassung

PB Pharma GmbH
Lise-Meitner-Straße 10
40670 Meerbusch
Tel.: 02159 / 914470
Fax: 02159 / 914445

8. Zulassungsnummer(n)

Cyclocaps Budesonid 200 µg: 46411.00.00
Cyclocaps Budesonid 400 µg: 46411.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

08.12.1999 / 29.11.2004

10. Stand der Information

04/2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig