

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Symbicort® Turbohaler® 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Einzeldosis enthält eine über das Mundstück abgegebene Menge von:
320 Mikrogramm Budesonid/Inhalation und
9 Mikrogramm Formoterolhemifumarat
1 H₂O/Inhalation

1 Einzeldosis enthält eine im Behältnis abgemessene Menge von:
400 Mikrogramm Budesonid/Inhalation und
12 Mikrogramm Formoterolhemifumarat
1 H₂O/Inhalation

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Einzeldosis enthält 491 Mikrogramm Lactose-Monohydrat je abgegebene Dosis.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Inhalation
Weißes Pulver

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren für die regelmäßige Behandlung des Asthmas, bei der die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines lang wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten in Kombination angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurz wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder
- Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind.

Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit COPD, die einen FEV₁ < 70 % des Normwertes (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen, trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatoren (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: Zur Inhalation.

Dosierung

Asthma

Symbicort ist nicht zur Anfangsbehandlung des Asthmas bestimmt. Die Dosierung der Einzelkomponenten von Symbicort erfolgt individuell und sollte dem Schweregrad der Erkrankung angepasst werden. Dies sollte nicht nur zu Beginn der Behandlung mit

Kombinationspräparaten beachtet werden, sondern auch bei Anpassungen der Erhaltungsdosis. Wenn ein Patient Dosiskombinationen benötigt, die nicht mit dem Kombinationspräparat zur Verfügung stehen, sollten geeignete Dosierungen eines Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten und/oder eines Kortikosteroids in separaten Inhalatoren verordnet werden.

Empfohlene Dosierung:

Erwachsene (ab 18 Jahren): zweimal täglich 1 Inhalation.

Einige Patienten können bis zu maximal 2 Inhalationen zweimal täglich benötigen.

Jugendliche (12–17 Jahre): zweimal täglich 1 Inhalation.

Patienten sollten regelmäßig ärztlich untersucht werden, so dass eine optimale Dosierung von Symbicort gewährleistet bleibt. Die Dosis sollte so eingestellt werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosis erreicht wird.

In Fällen, in denen eine langfristige Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten empfohlenen Dosierung erreicht wird, könnte der nächste Schritt darin bestehen, die alleinige Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids zu versuchen.

Wird durch die übliche zweimal tägliche Dosierung eine Kontrolle der Symptome erreicht, könnte eine Dosisreduktion auf die niedrigste wirksame Dosis auch eine einmal tägliche Anwendung von Symbicort einschließen, sofern nach ärztlichem Ermessen ein lang wirksamer Bronchodilatator zur Symptomkontrolle weiterhin benötigt wird.

Der zunehmende Gebrauch eines zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatators lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen, was eine erneute Beurteilung der Asthmatherapie notwendig macht.

Kinder (6 Jahre und älter): Für Kinder von 6–11 Jahren steht eine niedrigere Wirkstärke (80/4,5 Mikrogramm/Inhalation) zur Verfügung.

Kinder unter 6 Jahren: Da nur begrenzt Daten zur Verfügung stehen, wird Symbicort für Kinder unter 6 Jahren nicht empfohlen.

Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis sollte nur für die Symbicort-Erhaltungstherapie angewendet werden. Für das Therapie-Regime Erhaltungs- und Bedarfstherapie steht der Symbicort Turbohaler in niedrigeren Wirkstärken zur Verfügung (80/4,5 Mikrogramm/Inhalation und 160/4,5 Mikrogramm/Inhalation).

COPD

Empfohlene Dosierung:

Erwachsene: zweimal täglich 1 Inhalation.

Allgemeine Informationen

Spezielle Patientengruppen:

Für ältere Patienten gibt es keine speziellen Dosierungsanforderungen.

Für die Anwendung von Symbicort bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor. Da Budesonid und Formoterol vorwiegend über den Leberstoffwechsel eliminiert werden, sind bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose erhöhte Serumspiegel zu erwarten.

Art der Anwendung

Hinweise zum richtigen Gebrauch des Symbicort Turbohaler:

Der Inhalator wird durch den Inspirationsfluss gesteuert, d. h. das Arzneimittel wird mit der eingeatmeten Luft in die Atemwege transportiert, wenn der Patient durch das Mundstück inhaliert.

Hinweis: Es ist wichtig, den Patienten darauf hinzuweisen,

- dass er die Anwendungshinweise in der Gebrauchsinformation, die jedem Symbicort Turbohaler-Inhalator beigelegt ist, sorgfältig lesen sollte,
- dass er kräftig und tief durch das Mundstück einatmen sollte, damit eine optimale Dosis in die Lunge gelangt,
- dass er niemals durch das Mundstück ausatmen darf,
- dass er die Schutzkappe des Symbicort Turbohaler-Inhalators nach der Anwendung wieder fest aufschrauben sollte,
- dass er den Mund nach Inhalation der Erhaltungsdosis mit Wasser ausspülen sollte, um das Risiko für eine Candidose im Mund-Rachen-Raum zu vermindern.

Aufgrund der geringen abgegebenen Menge kann es sein, dass der Patient beim Gebrauch des Symbicort Turbohaler-Inhalators das Arzneimittel nicht schmeckt oder fühlt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (Lactose, die geringe Mengen Milchprotein enthält).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu verringern, wenn die Behandlung beendet werden soll. Die Anwendung von Symbicort darf nicht abrupt beendet werden.

Wenn Patienten die Behandlung als wirkungslos empfinden oder die empfohlene Höchstdosis von Symbicort überschreiten, ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt notwendig (siehe Abschnitt 4.2). Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatoren als Notfallmedikation lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen, was ein Überdenken der Asthmatherapie notwendig macht. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung des Asthmas oder der COPD ist potenziell lebensbedrohlich, und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. In dieser Situation sollte überlegt werden, ob eine intensivierte Therapie mit Kortikosteroiden notwendig ist, wie z. B. eine Behandlungsphase mit oralen Kortikosteroiden, oder, im Falle einer Infektion, eine Behandlung mit Antibiotika.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren Notfallinhalator jederzeit griffbereit zu haben.

Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, ihre Symbicort-Erhaltungsdosis wie verordnet anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome haben.

Sobald eine Kontrolle der Asthmasymptome erreicht ist, kann eine schrittweise Reduzierung der Dosis von Symbicort in Betracht gezogen werden. In diesem Fall ist eine regelmäßige Kontrolle der Patienten wichtig. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

Der Therapiebeginn mit Symbicort sollte nicht während einer Exazerbation erfolgen oder wenn sich das Asthma signifikant verschlechtert oder akut verschlimmert.

Während der Behandlung mit Symbicort können schwere Asthma-assoziierte unerwünschte Ereignisse und Exazerbationen auftreten. Patienten sollten aufgefordert werden, die Behandlung fortzusetzen, aber ärztlichen Rat einzuholen, wenn keine Kontrolle der Asthmasymptome zu erreichen ist oder sich diese nach Therapiebeginn mit Symbicort verschlimmern.

Es sind keine klinischen Studiendaten vorhanden zur Anwendung von Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis bei COPD-Patienten mit einem $FEV_1 > 50\%$ des Normwertes (vor Bronchodilatation) und einem $FEV_1 < 70\%$ des Normwertes (nach Bronchodilatation) (siehe Abschnitt 5.1).

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann nach der Dosierung ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Zunahme von pfeifenden Atemgeräuschen und Kurzatmigkeit auftreten. Wenn bei einem Patienten ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, sollte Symbicort umgehend abgesetzt werden, der Patient sollte ärztlich untersucht werden und gegebenenfalls sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnell wirksamen Bronchodilatators an und sollte sofort behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verschrieben wird. Das Auftreten dieser Wirkungen ist jedoch unter der Inhalationsbehandlung viel unwahrscheinlicher als unter der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden.

Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, Funktionsminderung der Nebennieren, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Seltener können psychologische Effekte oder Verhaltensstörungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzuständen, Depression oder Aggression (besonders bei Kindern) auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Potenzielle Effekte auf die Knochendichte sollten vor allem bei Patienten, die mit hohen Dosen über einen längeren Zeitraum behandelt werden und zusätzliche Risikofaktoren für Osteoporose haben, in Betracht gezogen werden. Langzeitstudien mit Kindern, die eine mittlere Tagesdosis von 400 Mikrogramm Budesonid (im Verhältnis abgemessene Dosis) inhalierten, oder Erwachsenen, die eine mittlere Tagesdosis von 800 Mikrogramm Budesonid (im Verhältnis abgemessene Dosis) inhalierten,

haben keine signifikanten Wirkungen auf die Knochendichte gezeigt. Es liegen keine Informationen bezüglich der Effekte von Symbicort Turbohaler bei höheren Dosen vor.

Wenn es einen Anhaltspunkt dafür gibt, dass die Nebennierenfunktion durch eine vorhergehende systemische Steroidtherapie eingeschränkt ist, sollten Patienten nur mit Vorsicht auf Symbicort umgestellt werden.

Eine Inhalationstherapie mit Budesonid hat den Vorteil, dass normalerweise der Bedarf an oralen Steroiden vermindert ist. Bei Patienten, die von oralen Steroiden auf eine Inhalationstherapie umgestellt werden, kann jedoch über einen längeren Zeitraum das Risiko einer eingeschränkten Funktion der Nebennieren bestehen bleiben. Eine Erholung nach Beendigung der oralen Steroidtherapie kann erhebliche Zeit in Anspruch nehmen. Deshalb besteht bei Patienten, die einer Behandlung mit oralen Steroiden bedürfen und auf eine Behandlung mit inhalativem Budesonid umgestellt werden, möglicherweise weiterhin über eine beträchtliche Zeit das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenfunktion. Unter diesen Umständen sollte die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HHN)-Achse regelmäßig überwacht werden.

Eine länger andauernde Behandlung mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide, insbesondere mit Dosen, die über die empfohlene Dosierung hinausgehen, führt möglicherweise auch zu einer klinisch relevanten Funktionsminderung der Nebennieren. Deshalb sollte die zusätzliche Gabe von systemischen Kortikoiden während Stresssituationen, wie bei schwerwiegenden Infektionen oder vor einer anstehenden Operation, in Erwägung gezogen werden. Eine rasche Reduktion der Steroiddosis kann eine akute Nebenniereninsuffizienz verursachen. Die Symptome und Anzeichen, die bei einer akuten Nebenniereninsuffizienz auftreten können, sind etwas unspezifisch, können aber Anorexie, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseins-trübung, Krämpfe, Hypotonie und Hypoglykämie umfassen.

Eine Behandlung mit zusätzlichen systemischen Steroiden oder Budesonid zur Inhalation sollte nicht abrupt abgebrochen werden.

Während der Umstellung von der oralen Therapie auf Symbicort ist generell eine geringere systemische Steroidwirkung zu erwarten; dies führt möglicherweise zum Auftreten von allergischen oder arthritischen Symptomen wie Rhinitis, Ekzemen sowie Muskel- und Gelenkschmerzen. Gegen diese Beschwerden sollte eine spezielle Therapie eingeleitet werden. Sollten in seltenen Fällen Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten, sollte eine allgemein unzureichende Glukokortikosteroidwirkung in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist mitunter eine zeitweilige Erhöhung der Dosis von oral verabreichten Glukokortikosteroiden notwendig.

Um das Risiko einer Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut zu vermindern (siehe Abschnitt 4.8), sollte der Patient darauf hingewiesen werden, nach Inhalation der Erhaltungsdosis den Mund mit Wasser auszuspülen.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Itracozazol, Ritonavir oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, sollte der zeitliche Abstand zwischen der Gabe der in Wechselwirkung stehenden Arzneimittel möglichst groß sein.

Symbicort ist bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, unbehandelter Hypokaliämie, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Störungen wie ischämischer Herzkrankung, Tachyarrhythmie oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit verlängertem QTc-Intervall. Formoterol kann selbst eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen.

Bei Patienten mit offener oder geschlossener Lungentuberkulose, Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege sollten sowohl die Notwendigkeit einer Gabe als auch die Dosierung der inhalativen Kortikosteroide sehr sorgfältig überprüft werden.

Hohe Dosierungen eines Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten können zu einer möglicherweise schweren Hypokaliämie führen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten und Arzneimitteln, die zu einer Hypokaliämie führen oder eine hypokaliämische Wirkung erhöhen können, wie z. B. Xanthinderivate, Steroide und Diuretika, kann die mögliche hypokaliämische Wirkung der Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten noch verstärken. Besondere Vorsicht ist daher bei instabilem Asthma mit variablem Gebrauch an Bronchodilatoren für die Notfallmedikation geboten. Außerdem gilt besondere Vorsicht bei Patienten mit akutem schwerem Asthma, da das damit verbundene Risiko durch eine Hypoxie erhöht werden kann, und unter anderen Bedingungen, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Hypokaliämie zunimmt. Unter diesen Umständen wird die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels empfohlen.

Wie bei allen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten sollten bei Diabetikern zusätzliche Kontrollen des Blutzuckerspiegels erwogen werden.

Symbicort Turbohaler enthält Lactose-Monohydrat (< 1 mg/Inhalation). Diese Menge verursacht gewöhnlich bei Patienten mit Lactoseüberempfindlichkeit keine Probleme. Der sonstige Bestandteil Lactose enthält geringe Mengen Milchprotein, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikoiden behandelt werden, regelmäßig zu kontrollieren. Bei einer Wachstumsverzögerung sollte die Therapie

überdacht werden mit dem Ziel, die Dosis der inhalativen Kortikosteroide soweit möglich auf die niedrigste wirksame Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrechterhalten wird, zu reduzieren. Die Vorteile der Kortikoidtherapie sind gegen das mögliche Risiko einer Wachstumshemmung sorgfältig abzuwägen. Zusätzlich sollte die Überweisung des Kindes bzw. Jugendlichen an einen Spezialisten für pädiatrische Pneumologie in Betracht gezogen werden.

Begrenzte Daten aus Langzeitstudien deuten darauf hin, dass die meisten Kinder und Jugendlichen, die inhalativ mit Budesonid behandelt wurden, letztendlich ihre Zielgröße als Erwachsene erreichen werden. Zu Behandlungsbeginn ist jedoch eine geringe, wenn auch kurzfristige Wachstumsreduktion (ca. 1 cm) beobachtet worden. Diese tritt normalerweise innerhalb des ersten Behandlungsjahres auf.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Interaktionen:

Stark wirksame CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und HIV-Proteasehemmer) erhöhen wahrscheinlich deutlich die Plasmaspiegel von Budesonid, und die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte das Zeitintervall zwischen der Anwendung des Inhibitors und Budesonid so lang wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Der stark wirksame CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol, 200 mg einmal täglich, erhöhte die Plasmaspiegel von gleichzeitig oral appliziertem Budesonid (Einzeldosis von 3 mg) im Durchschnitt um das 6fache. Wenn Ketoconazol 12 Stunden nach Budesonid appliziert wurde, war die Konzentration im Durchschnitt nur um das 3fache erhöht. Dies zeigt, dass durch Trennung der Einnahmezeitpunkte die Erhöhung der Plasmaspiegel reduziert werden kann. Begrenzte Daten bezüglich dieser Wechselwirkung für hoch dosiertes Budesonid zur Inhalation weisen daraufhin, dass ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel (im Durchschnitt um das 4fache) auftreten kann, wenn Itraconazol, 200 mg einmal täglich, gleichzeitig mit Budesonid zur Inhalation (Einzeldosis von 1000 Mikrogramm) appliziert wird.

Pharmakodynamische Interaktionen:

Betarezeptorenblocker können die Wirkung von Formoterol abschwächen oder hemmen. Symbicort darf daher nicht zusammen mit Betarezeptorenblockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, wenn nicht zwingende Gründe vorliegen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Phenothiazinen, Antihistaminika (Terfenadin) und trizyklischen Antidepressiva kann das QTc-Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen.

Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz

gegenüber Beta₂-Sympathomimetika beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminooxidasehemmern, einschließlich Wirkstoffen mit ähnlichen Eigenschaften wie Furazolidon und Procarbazin, kann die hypertensiven Reaktionen verstärken.

Ein erhöhtes Arrhythmierisiko besteht bei Patienten, die gleichzeitig eine Anästhesie mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten.

Die gleichzeitige Anwendung anderer beta-adrenerger Arzneimittel oder anticholinerges Arzneimittel kann eine potenziell additive bronchodilatatorische Wirkung haben.

Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

Es sind keine Wechselwirkungen zwischen Budesonid oder Formoterol und anderen bei der Behandlung von Asthma angewendeten Arzneimitteln beobachtet worden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zu Symbicort oder der gleichzeitigen Behandlung mit Formoterol und Budesonid in der Schwangerschaft vor. Ergebnisse einer embryo-fetalen Entwicklungsstudie an Ratten ergaben keine Hinweise auf zusätzliche Effekte durch die Kombination.

Zur Anwendung von Formoterol bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. In Tierstudien zur Reproduktionstoxizität löste Formoterol nach Gabe sehr hoher systemischer Dosen Nebenwirkungen aus (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von ca. 2.000 exponierten Schwangerschaften zeigten bei der Anwendung von Budesonid zur Inhalation kein erhöhtes teratogenes Risiko. In Tierstudien wurde gezeigt, dass Glukokortikosteroide Missbildungen verursachen können (siehe Abschnitt 5.3). Dies ist aber wahrscheinlich für den Menschen in den empfohlenen Dosierungen nicht von Bedeutung.

Tierstudien haben ebenfalls gezeigt, dass ein Übermaß von pränatalen Glukokortikosteroiden bei einer Exposition unterhalb des teratogenen Dosisbereichs zu einem erhöhten Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Erwachsenenalter und zu einer bleibenden Veränderung der Glukokortikoidrezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens beiträgt.

Während der Schwangerschaft sollte Symbicort nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis an Budesonid eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

Stillzeit

Budesonid geht in die Muttermilch über. Bei Anwendung therapeutischer Dosen sind jedoch keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Es ist nicht bekannt, ob Formoterol in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten ist Formoterol in kleinen Mengen in der Muttermilch nachgewiesen worden. Die Anwendung von Symbicort bei stillenden Müttern sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für das Kind.

Fertilität

Hinsichtlich eines potenziellen Effekts von Budesonid auf die Fertilität sind keine Daten vorhanden. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Formoterol haben bei hoher systemischer Exposition eine etwas reduzierte Fertilität bei männlichen Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Symbicort hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Da Symbicort sowohl Budesonid als auch Formoterol enthält, können die für diese Substanzen bekannten Nebenwirkungen in gleicher Art und Weise auftreten. Bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Substanzen war die Nebenwirkungsrate nicht erhöht. Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel sind die pharmakologisch vorhersehbaren Nebenwirkungen einer Therapie mit Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten, wie z.B. Tremor und Palpitationen. Diese sind meistens leicht und verschwinden in der Regel nach einigen Behandlungstagen.

Bei Patienten mit COPD wurde nach der Anwendung inhalativer Kortikosteroide über Lungenentzündungen berichtet. Eine fallkontrollierte Studie hat ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Lungenentzündung bei Patienten mit neu diagnostizierter COPD zu Beginn der Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden gezeigt. Eine gewichtete Auswertung von 8 gepoolten klinischen Studien mit 4643 COPD-Patienten, die mit Budesonid behandelt wurden, und 3643 Patienten, die in eine Gruppe von nicht-ICS Behandlungen randomisiert wurden, hat jedoch für Budesonid kein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Lungenentzündung aufgezeigt. Die Ergebnisse der ersten 7 dieser 8 Studien sind als Metaanalyse veröffentlicht worden.

Nachfolgend sind Nebenwirkungen zusammengestellt, die unter Budesonid oder Formoterol aufgetreten sind (Tabelle 1). Sie sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: 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 $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Candida-Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Sofortige und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Exantheme, Urtikaria, Juckreiz, Dermatitis, Angioödem und anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten	Cushing-Syndrom, Funktionsminderung der Nebennieren, Wachstumsverzögerung, verringerte Knochendichte
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten Sehr selten	Hypokaliämie Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich Sehr selten	Aggression, psychomotorische Hyperaktivität, Angstzustände, Schlafstörungen, Depression, Verhaltensänderungen (vorwiegend bei Kindern)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Gelegentlich Sehr selten	Kopfschmerzen, Tremor Schwindel Störungen des Geschmackssinns
Augenerkrankungen	Sehr selten	Katarakt und Glaukom
Herzkrankungen	Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten	Palpitationen Tachykardie Kardiale Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen Angina pectoris, Verlängerung des QTc-Intervalls
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Blutdruckschwankungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Selten	leichte Reizung des Rachens, Husten, Heiserkeit Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Blutergüsse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Muskelkrämpfe

Eine Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut ist auf die Belagbildung durch das Medikament zurückzuführen. Dem Patienten ist zu empfehlen, nach jeder Erhaltungsdosis den Mund mit Wasser auszuspülen, um das Risiko zu minimieren. Candida-Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut sprechen üblicherweise auf eine topische fungizide Behandlung an, ohne dass die Notwendigkeit besteht, das inhalative Kortikosteroid abzusetzen.

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann sehr selten, d.h. bei weniger als 1 von 10.000 Patienten, nach der Inhalation ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Zunahme pfeifender Atemgeräusche und Kurzatmigkeit auftreten. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnell wirksamen Bronchodilatators an und sollte sofort behandelt werden. Symbicort sollte umgehend abgesetzt werden, der Patient sollte ärztlich untersucht werden und gegebenenfalls sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Systemische Wirkungen von inhalierten Kortikosteroiden können auftreten, insbesondere wenn das Arzneimittel in hohen

Dosen über einen längeren Zeitraum verschrieben wird. Das Auftreten dieser Wirkungen ist jedoch viel unwahrscheinlicher als unter der Behandlung mit oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, Funktionsminderung der Nebennieren, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, verringerte Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Gesteigerte Anfälligkeit für Infektionen und Beeinträchtigung der Anpassungsfähigkeit bei Stress können ebenso auftreten. Die Wirkungen sind vermutlich abhängig von Dosierung, Expositionszeit, gleichzeitiger und vorausgegangener Steroid-Exposition und individueller Empfindlichkeit.

Die Behandlung mit Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten kann zu einer Erhöhung der Blutspiegel von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerin und Ketonkörpern führen.

Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikoiden behandelt werden, regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei einer Überdosierung von Formoterol sind die für Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten typischen Wirkungen zu erwarten wie Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen. In Einzelfällen wurde über Symptome wie Tachykardie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, verlängertes QTc-Intervall, Herzrhythmusstörungen, Übelkeit und Erbrechen berichtet. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung kann angezeigt sein. Eine bei Patienten mit akuter Obstruktion der Bronchien über 3 Stunden verabreichte Dosis von 90 Mikrogramm Formoterol erwies sich als unbedenklich.

Eine akute Überdosierung von Budesonid dürfte selbst in extrem hohen Dosen kein klinisches Problem sein. Bei chronischer Überdosierung können systemische Glukokortikoidwirkungen wie Hyperkortizismus und Hemmung der Nebennierenfunktion auftreten.

Falls die Behandlung mit Symbicort aufgrund einer Überdosierung der Formoterol-Komponente des Arzneimittels abgesetzt werden muss, müssen Maßnahmen für eine angemessene inhalative Behandlung mit einem Kortikosteroid in Betracht gezogen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympathomimetika und andere Antiasthmatica

ATC-Code: R03AK07

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Symbicort enthält Formoterol und Budesonid, die unterschiedliche Wirkweisen haben und im Hinblick auf eine Verminderung der Asthmaanfälle additiv wirken. Die entsprechenden Wirkmechanismen der beiden Substanzen werden im Folgenden beschrieben.

Budesonid:

Budesonid ist ein Glukokortikosteroid, das bei inhalativer Anwendung eine dosisabhängige entzündungshemmende Wirkung in der Lunge hat. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen. Die inhalative Anwendung von Budesonid verursacht weniger schwere Nebenwirkungen als systemische Glukokortikosteroide. Der genaue Mechanismus der entzündungshemmenden Wirkung der Glukokortikosteroide ist unbekannt.

Formoterol:

Formoterol ist ein selektiver Beta₂-Adrenozeptor-Agonist, der nach Inhalation bei Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege schnell und lang wirkend eine Erschlaffung der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt. Die bronchodilatatorische Wirkung ist dosisabhängig und setzt innerhalb von 1–3 Minuten ein. Die Wirkdauer beträgt nach Gabe einer Einzeldosis mindestens 12 Stunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Asthma

Klinische Studien bei Erwachsenen haben gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Formoterol zu Budesonid eine Verbesserung der Asthmasymptome und der Lungenfunktion bewirkte und die Häufigkeit von Exazerbationen verminderte.

In zwei Studien über 12 Wochen erwies sich die Wirkung von Budesonid/Formoterol auf die Lungenfunktion als gleichwertig mit dem Effekt einer freien Kombination aus Budesonid und Formoterol und war der alleinigen Wirkung von Budesonid überlegen. In allen Behandlungsarmen wurde im Bedarfsfall ein kurz wirksamer Beta₂-Adrenozeptor-Agonist angewendet. Es gab keine Anzeichen für eine Abnahme der antiasthmatischen Wirkung im Laufe der Zeit.

In zwei 12-wöchigen pädiatrischen Studien erhielten 265 Kinder im Alter von 6–11 Jahren eine Erhaltungstherapie mit Budesonid/Formoterol (2 Inhalationen 80/4,5 Mikrogramm/Dosis zweimal täglich) sowie einen kurz wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten für den Bedarfsfall. In beiden Studien wurde im Vergleich zu einer entsprechenden Dosierung mit Budesonid allein die Lungenfunktion verbessert, und die Therapie wurde gut vertragen.

COPD

In zwei Studien über 12 Monate wurde der Effekt auf die Lungenfunktion und die Exazerbationsrate (definiert als Anzahl der Behandlungsphasen mit oralen Steroiden und/oder Antibiotika und/oder Anzahl der Krankenhauseinweisungen) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD ermittelt. Für beide Studien war das Einschlusskriterium ein FEV₁ < 50 % des Normwertes vor Bronchodilatation. Der Medianwert des FEV₁ nach Bronchodilatation betrug bei Einschluss in die Studien 42 % des Normwertes.

Die mittlere Anzahl der Exazerbationen pro Jahr (wie oben definiert) wurde mit Budesonid/Formoterol signifikant reduziert verglichen mit einer Behandlung mit Formoterol allein oder Placebo (mittlere Rate 1,4 verglichen mit 1,8–1,9 in der Placebo-/Formoterolgruppe). Die mittlere Anzahl der Tage mit einer oralen Kortikosteroidbehandlung pro Patient wurde innerhalb der 12 Monate in der Budesonid/Formoterol-Gruppe leicht reduziert (7–8 Tage pro Patient pro Jahr verglichen mit 11–12 und 9–12 Tagen in der Placebo- bzw. Formoterolgruppe). Budesonid/Formoterol war bezüglich der Veränderung von Lungenfunktionsparametern wie der FEV₁ einer Behandlung mit Formoterol allein nicht überlegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Es konnte gezeigt werden, dass die fixe Kombination aus Budesonid und Formoterol und die entsprechenden Monopräparate in Bezug auf die systemische Exposition von Budesonid bzw. Formoterol bioäquivalent sind. Trotzdem wurde nach Anwendung der fixen Kombination eine im Vergleich zu den Monopräparaten etwas erhöhte Kortisolhemmung beobachtet. Es ist aber nicht anzunehmen, dass dieser Unterschied Auswirkungen auf die klinische Sicherheit hat.

Es gab keine Hinweise auf pharmakokinetische Interaktionen zwischen Budesonid und Formoterol.

Die pharmakokinetischen Parameter für die entsprechenden Substanzen waren nach der Anwendung der Monopräparate Budesonid und Formoterol mit denen nach der Anwendung der fixen Kombination vergleichbar. Bei Budesonid waren nach Anwendung der fixen Kombination die AUC geringfügig erhöht, die Resorptionsgeschwindigkeit größer und die maximale Plasmakonzentration höher. Bei Formoterol war die maximale Plasmakonzentration nach Anwendung der fixen Kombination ähnlich.

Inhalierendes Budesonid wird schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 30 Minuten nach der Inhalation erreicht. In Untersuchungen lag die durchschnittliche Deposition von Budesonid in der Lunge nach Inhalation aus dem Pulverinhalator bei 32–44 % der über das Mundstück abgegebenen Dosis. Die systemische Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 49 % der über das Mundstück abgegebenen Dosis. Nach Anwendung der gleichen Dosis ist die Lungendeposition bei Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren und Erwachsenen etwa gleich. Die daraus resultierenden Plasmakonzentrationen wurden nicht untersucht.

Inhalierendes Formoterol wird schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 10 Minuten nach der Inhalation erreicht. In Untersuchungen betrug die durchschnittliche Deposition von Formoterol in der Lunge nach Inhalation aus dem Pulverinhalator 28–49 % der über das Mundstück abgegebenen Dosis. Die systemische Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 61 % der über das Mundstück abgegebenen Dosis.

Verteilung und Biotransformation

Die Plasmaproteinbindung beträgt für Formoterol ca. 50 % und für Budesonid 90 %. Das Verteilungsvolumen beträgt für Formoterol ungefähr 4 l/kg und für Budesonid 3 l/kg. Formoterol wird durch Konjugationsreaktionen inaktiviert (es werden zwar aktive O-demethylierte und deformylierte Metaboliten gebildet, doch treten diese hauptsächlich als inaktive Konjugate auf).

Budesonid unterliegt in starkem Maße (ca. 90 %) einem First-pass-Metabolismus in der Leber zu Metaboliten mit geringer Glukokortikosteroidaktivität. Die Glukokortikosteroidaktivität der Hauptmetaboliten, 6-beta-Hydroxybudesonid und 16-alpha-Hydroxyprednisolon, beträgt weniger als 1 % der Aktivität von Budesonid. Es gibt keine Hin-

weise auf Stoffwechselinteraktionen oder Verdrängungsreaktionen zwischen Formoterol und Budesonid.

Elimination

Der Hauptanteil der Formoteroldosis wird in der Leber verstoffwechselt und nachfolgend über die Nieren eliminiert. Nach der Inhalation werden 8–13 % der über das Mundstück abgegebenen Formoteroldosis unverändert im Urin ausgeschieden. Formoterol hat eine hohe systemische Clearance (ungefähr 1,4 l/min) und die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 17 Stunden.

Budesonid wird hauptsächlich durch vom Enzym CYP3A4 katalysierte Stoffwechselreaktionen eliminiert. Die Metaboliten von Budesonid werden als solche oder in konjugierter Form im Urin ausgeschieden. Nur unbedeutende Mengen von unverändertem Budesonid sind im Urin nachgewiesen worden. Budesonid hat eine hohe systemische Clearance (ungefähr 1,2 l/min), und die Plasmaeliminationshalbwertszeit nach i.v.-Applikation beträgt durchschnittlich 4 Stunden.

Über die Pharmakokinetik von Budesonid und Formoterol bei Kindern und bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist nichts bekannt. Bei Patienten mit Lebererkrankungen kann die systemische Verfügbarkeit von Budesonid und Formoterol erhöht sein.

Linearität/Nicht-Linearität

Die systemische Exposition sowohl von Budesonid als auch von Formoterol korreliert linear mit der angewendeten Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei der in Tierstudien mit gleichzeitig oder getrennt angewendetem Budesonid und Formoterol beobachteten Toxizität handelt es sich um Wirkungen, die sich aus einer erhöhten pharmakologischen Aktivität ergeben.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien hat sich gezeigt, dass Kortikosteroide wie Budesonid Missbildungen hervorrufen können (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Studienergebnisse sind jedoch offensichtlich in den empfohlenen Dosierungen für den Menschen nicht relevant. Reproduktionsstudien mit Formoterol bei Tieren zeigten bei hoher systemischer Exposition eine etwas verminderte Fruchtbarkeit bei der männlichen Ratte und Implantationsverluste sowie eine geringere postnatale Überlebensrate und ein geringeres Geburtsgewicht der Neugeborenen bei erheblich stärkerer systemischer Exposition als sie während der klinischen Anwendung erreicht wird. Diese Ergebnisse sind offensichtlich für die Anwendung beim Menschen nicht relevant.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (welches Milchproteine enthält)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Symbicort Turbohaler ist ein Mehrfachdosis-Pulverinhalator, welcher Pulver zur Inhalation enthält, das durch die Atemluft angesaugt wird.

Der Pulverinhalator ist ein weißes Behältnis mit rotem Dosierrad und besteht aus verschiedenen Kunststoffen (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT).

Packungsgrößen:

1 Pulverinhalator mit 60 Einzeldosen N 1

3 Pulverinhalatoren mit jeweils 60 Einzeldosen N 2

10 (10 × 1) Pulverinhalatoren mit 600 (10 × 60) Einzeldosen (Klinikpackung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03/70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
Telefax: 0 41 03/708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

8. Zulassungsnummer

50703.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

31.07.2002/31.01.2010

10. Stand der Information

Oktober 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt