

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Symbicort® 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Inhalation  
Druckgasinhalation, Suspension

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Inhalation (über das Mundstück abgegebene Menge) enthält 160 Mikrogramm Budesonid pro Inhalation und 4,5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.) pro Inhalation.

Dies entspricht einer im Behältnis abgemessenen Menge von 200 Mikrogramm Budesonid pro Inhalation und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.) pro Inhalation.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Druckgasinhalation, Suspension

Weißer Suspension in einem Aluminiumbehältnis, eingesetzt in einen roten Inhalator mit einer grauen Verschlusskappe.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

Symbicort ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit COPD, die ein forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen ( $FEV_1$ )  $< 70\%$  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.

#### COPD

##### Empfohlene Dosis:

**Erwachsene:** 2 Inhalationen 2-mal täglich.

#### Allgemeine Informationen

##### Spezielle Patientengruppen

Für ältere Patienten liegen keine speziellen Dosierungsanforderungen vor. 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, ist bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose ein erhöhter Serumspiegel zu erwarten.

##### Kinder und Jugendliche

Für Kinder im Alter von 11 Jahren und jünger sowie für Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren ist die Anwendung von Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm zur symptomatischen Behandlung von COPD nicht relevant.

#### Hinweise zur richtigen Anwendung von Symbicort

Bei der Anwendung von Symbicort wird ein Teil der Suspension mit hohem Druck aus dem Behältnis ausgestoßen. Bei gleichzeitiger Einatmung über das Mundstück und Betätigung des Inhalators gelangen die

Wirkstoffe über die eingeatmete Luft in die Atemwege des Patienten.

**Hinweis:** Patienten sollten in die richtige Inhalationstechnik eingewiesen werden. Es ist wichtig, den Patienten darauf hinzuweisen,

- die Anwendungshinweise für den Inhalator in der Gebrauchsinformation, die dem Inhalator beiliegt, gründlich durchzulesen;
- den Inhalator nicht anzuwenden, wenn Trockenmittel aus dem Beutel ausgetreten ist, der sich in der Folienverpackung befindet;
- den Inhalator vor jeder Anwendung mindestens 5 Sekunden gut zu schütteln, um den Inhalt gut zu mischen;
- den Inhalator durch 2 Sprühdosierungen in die Luft funktionsbereit zu machen, wenn er neu ist, mehr als eine Woche nicht benutzt wurde oder er fallen gelassen wurde;
- die Kappe vom Mundstück zu entfernen;
- den Inhalator aufrecht zu halten;
- das Mundstück im Mund zu platzieren. Während der Patient langsam und tief einatmet, kräftig auf die Inhalationsanzeige zu drücken, um das Arzneimittel freizusetzen. Danach weiter einzuatmen und dann den Atem anzuhalten für etwa 10 Sekunden bzw. so lange, wie es für den Patienten angenehm ist. Das Inhalieren zur gleichen Zeit wie das Betätigen des Inhalators stellt sicher, dass die Wirkstoffe in die Lunge gelangen;
- den Inhalator zu schütteln und den Vorgang zu wiederholen;
- nach der Anwendung die Kappe wieder auf das Mundstück zu setzen;
- den Mund nach der Inhalation der verschriebenen Dosis mit Wasser auszuspülen, um das Risiko einer Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut so gering wie möglich zu halten;
- das Mundstück des Inhalators mit einem sauberen, trockenen Tuch regelmäßig, mindestens einmal in der Woche, zu reinigen;
- den Inhalator nicht mit Wasser in Berührung zu bringen.

Um eine angemessene Verteilung der Wirkstoffe in der Lunge zu erreichen, muss die Betätigung des Inhalators mit der Inhalation koordiniert werden. Es gibt keine ausreichenden Daten, die die Anwendung einer Inhalationshilfe (Spacer) stützen, um die Anwendung von Symbicort zu erleichtern.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren Notfall-Inhalator jederzeit griffbereit zu haben.

Die Patienten sollten daran erinnert werden, die Erhaltungsdosis von Symbicort auch dann wie verordnet zu nehmen, wenn keine Symptome auftreten.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Symbicort nicht ohne ärztliche Überwachung abubrechen.

Sollten die Patienten die Behandlung als nicht wirksam empfinden, sollte ärztlicher Rat eingeholt werden. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der COPD ist potenziell lebensbedrohlich, so dass der Patient dringend medizinischer Betreuung bedarf. 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.

Es sind keine klinischen Studiendaten vorhanden zur Anwendung von Symbicort 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 Inhalation ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortiger Zunahme pfeifender Atemgeräusche und Kurzatmigkeit auftreten. Wenn bei einem Patienten ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, sollte Symbicort umgehend abgesetzt werden. Der Patient sollte ärztlich untersucht werden und gegebenenfalls ist eine alternative Therapie einzuleiten. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnell wirkenden 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 Behältnis abgemessene Menge) inhalierten, oder Erwachsenen, die eine Tagesdosis von 800 Mikrogramm Budesonid (im Behältnis abgemessene Menge) inhalierten, haben keine signifikanten Wirkungen auf die Knochendichte gezeigt. Es liegen keine Informationen bezüglich der Effekte von Symbicort 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 eine Behandlung mit 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 Anwendung von systemischen Kortikosteroiden 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, Bewusstseinsstrübung, Krämpfe, Hypotonie und Hypoglykämie umfassen.

Eine Behandlung mit zusätzlichen systemischen Steroiden 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 Glukokortikosteroid-Wirkung in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist mitunter eine zeitweilige Erhöhung der Dosis von oralen Glukokortikosteroiden notwendig.

Um das Risiko einer Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut so gering wie möglich zu halten (siehe Abschnitt 4.8), sollte der Patient darauf hingewiesen werden, nach Inhalation der Dosis den Mund mit Wasser auszuspülen.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol, Ritonavir oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, sollte der zeitliche Abstand zwischen der Anwendung der Wechsel-

wirkung stehenden Arzneimittel so groß wie möglich sein.

Symbicort sollte bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, unbehandelter Hypokaliämie, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, schwerer Hypertonie, Aneurysmen oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen wie ischämischer Herzerkrankung, Tachyarrhythmie oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einem verlängerten QTc-Intervall. Formoterol selbst könnte die Verlängerung des QTc-Intervalls verursachen.

Bei Patienten mit einer offenen oder geschlossenen Lungentuberkulose, Mykosen oder viralen Infektionen der Atemwege sollte die Notwendigkeit der Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden neu bewertet werden.

Hohe Dosen eines Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten können zu einer möglicherweise schweren Hypokaliämie führen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten und Arzneimitteln, die eine Hypokaliämie hervorrufen oder eine hypokaliämische Wirkung erhöhen können, wie z. B. Xanthin-Derivate, Steroide und Diuretika, kann die mögliche hypokaliämische Wirkung der Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten noch verstärken. Unter diesen Umständen wird die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels empfohlen.

Wie bei allen Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten sollten bei Diabetikern zusätzliche Kontrollen des Blutzuckerspiegels erwogen werden.

#### **Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken**

Die Anwendung von Symbicort kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Durch eine Anwendung von Symbicort als Dopingmittel können schwerwiegende Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden.

#### **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. 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 1-mal täglich, erhöhte die Plasmaspiegel von gleichzeitig oral angewendetem Budesonid (Einzeldosis von 3 mg) im Durchschnitt um das 6-Fache. Wenn Ketoconazol 12 Stunden nach Budesonid angewendet wurde, war die Konzentration im Durchschnitt nur um das 3-Fache erhöht. Dies zeigt, dass durch

Trennung der Anwendungszeitpunkte die Erhöhung der Plasmaspiegel reduziert werden kann. Begrenzte Daten bezüglich dieser Wechselwirkung für hoch dosiertes Budesonid zur Inhalation weisen darauf hin, dass ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel (im Durchschnitt um das 4-Fache) auftreten kann, wenn Itraconazol, 200 mg 1-mal täglich, gleichzeitig mit Budesonid zur Inhalation (Einzeldosis von 1000 Mikrogramm) angewendet 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 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 Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminooxidase-Hemmern, einschließlich Wirkstoffen mit ähnlichen Eigenschaften wie Furazolidon und Procarbazin, kann hyperensitive Reaktionen herbeiführen.

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

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

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

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

##### **Schwangerschaft**

Für Symbicort oder die gleichzeitige Behandlung mit Formoterol und Budesonid liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Daten aus 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 Reproduktion löste Formoterol bei sehr hohen systemischen Expositionsspiegeln Nebenwirkungen aus (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von ca. 2.000 exponierten Schwangerschaften deuten nicht auf ein erhöhtes teratogenes Risiko im Zusammenhang mit inhaliertem Budesonid hin. Es wurde gezeigt, dass Glukokortikosteroide in tierexperimentellen Studien Missbildungen verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Dies ist wahrscheinlich für den Menschen in den empfohlenen Dosierungen nicht von Bedeutung.

Tierexperimentelle Studien haben ebenfalls gezeigt, dass ein Übermaß an 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.

#### 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 beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten sind kleine Mengen von Formoterol 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 jedes 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 Wirkstoffe berichteten Nebenwirkungen in gleicher Art und Weise auftreten. Bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Wirkstoffe war die Nebenwirkungsrate nicht erhöht. Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel sind die pharmakologisch vorhersehbaren Nebenwirkungen einer Therapie mit Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten, wie z. B. Tremor und Palpitationen. Diese sind meistens leicht und klingen in der Regel nach einigen Behandlungstagen ab.

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.

Nachfolgend sind Nebenwirkungen zusammengestellt, die unter Budesonid oder Formoterol aufgetreten sind. Sie sind nach Systemorganklassen und Häufigkeiten geordnet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis

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

< 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000).

Siehe Tabelle 1.

Eine Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut ist auf die Belagbildung durch das Arzneimittel zurückzuführen. Dem Patienten ist zu empfehlen, nach jeder Dosis den Mund mit Wasser auszuspülen, um das Risiko so gering wie möglich zu halten. 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 wer-

den und gegebenenfalls ist eine alternative Therapie einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4).

Systemische Wirkungen von inhalierten Kortikosteroiden können auftreten, insbesondere wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verordnet 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 Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten kann zu einer Erhöhung der Blutspiegel von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerin und Ketonkörpern führen.



#### 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](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Bei einer Überdosierung von Formoterol sind die für Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonisten typischen Wirkungen wahrscheinlich: 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.

Es ist nicht zu erwarten, dass eine akute Überdosierung von Budesonid selbst in extrem hohen Dosen ein klinisches Problem darstellt. 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: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen; inhalative Sympathomimetika  
 ATC-Code: R03AK07

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Symbicort enthält Formoterol und Budesonid, die unterschiedliche Wirkweisen haben und additive Wirkungen im Hinblick auf die Verminderung von COPD-Exazerbationen haben.

##### **Budesonid**

Budesonid ist ein Glukokortikosteroid, das bei inhalativer Anwendung eine dosisabhängige entzündungshemmende Wirkung in der Lunge hat. Hieraus resultiert eine Verminderung der Symptome und eine geringere Anzahl von COPD-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 Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonist, der nach Inhalation bei Patienten mit 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 Anwendung einer Einzeldosis mindestens 12 Stunden.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Suspension wurde in Bezug auf die symptomatische Behandlung von Patienten mit COPD in zwei Studien über 12 Monate (Studien 001 und 003) und in einer Studie über 6 Monate (Studie 002) bewertet. Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm, 2 Inhalationen 2-mal täglich, wurde mit der entsprechenden Formoterolfumarat-Dihydrat-Dosis (4,5 Mikrogramm, 2 Inhalationen 2-mal täglich) in den Studien 001, 002 und 003 und mit der entsprechenden Budesonid-Dosis (160 Mikrogramm, 2 Inhalationen 2-mal täglich) in Studie 002 verglichen.

Die primären Endpunkte waren der FEV<sub>1</sub> vor der Dosierung und der FEV<sub>1</sub> eine Stunde nach der Dosierung (Studien 001 und 002) sowie COPD-Exazerbationen (Studie 003). Von den insgesamt 4.887 in den drei Studien randomisierten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD waren 1.178 unter Behandlung mit Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm. Für alle drei Studien war das Einschlusskriterium ein FEV<sub>1</sub> < 50 % des Normwertes vor Bronchodilatation. Der Medianwert des FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatation betrug bei Einschluss in die Studien 39 % des Normwertes.

In den Studien 001 und 002 war Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm Placebo überlegen hinsichtlich FEV<sub>1</sub> nach der Dosierung (durchschnittliche Verbesserung um 180 ml bzw. 170 ml) und FEV<sub>1</sub> vor der Dosierung (ausgehend vom Talwert, durchschnittliche Verbesserung um 90 ml bzw. 80 ml).

In den Studien 001 und 002 war Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm auch Formoterol überlegen hinsichtlich FEV<sub>1</sub> nach der Dosierung (durchschnittliche Verbesserung um 30 ml bzw. 40 ml) und FEV<sub>1</sub> vor der Dosierung (ausgehend vom Talwert, durchschnittliche Verbesserung um 40 ml bzw. 40 ml).

In der 12-Monats-Studie (001) führte Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktionen in Bezug auf schwere Exazerbationen (definiert als COPD-Verschlechterung, die eine orale Kortikosteroid-Therapie und/oder eine Krankenhauseinweisung nötig machte). Die Reduktion der Exazerbationsrate betrug im Vergleich zu Placebo 37 % (p < 0,001) und im Vergleich zu Formoterol 25 % (p = 0,004). Symbicort reduzierte signifikant das Risiko einer ersten schweren Exazerbation um 34 % im Vergleich zu Placebo (p < 0,001) und um 23 % im Vergleich zu Formoterol (p = 0,015).

In beiden Studien reduzierte Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm außerdem signifikant Kurzatmigkeit, die Häufigkeit der täglichen Anwendung eines Arzneimittels für den Notfall sowie nächtliches Aufwachen und es verbesserte die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des Gesamtscores des St. George's Respiratory Questionnaire) im Vergleich zu Placebo.

Aufeinander folgende FEV<sub>1</sub>-Messungen über den Zeitraum von 12 Stunden wurden bei einem Teil der Patienten in den Studien 001 und 002 vorgenommen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Bronchodilatation (> 15%ige Verbesserung des FEV<sub>1</sub>) betrug 5 Minuten bei Patienten, die Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm erhielten. Die maximale Verbesserung des FEV<sub>1</sub> trat etwa 2 Stunden nach der Dosierung auf, und die bronchodilatatorische Wirkung nach der Dosierung hielt in der Regel 12 Stunden an.

In der zweiten Studie über 12 Monate (003) führte die Anwendung von Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm zu statistisch signifikanten Reduktionen in Bezug auf schwere Exazerbationen im Vergleich zu Formoterol, wobei sich die Anzahl an Exazerbationen um 35 % verminderte (p < 0,001) und sich das Risiko einer ersten Exazerbation um 21 % reduzierte (p = 0,026).

Die Behandlung wurde gut vertragen. Die Evaluation zur Sicherheit zeigte in allen drei Studien, dass das Sicherheitsprofil für Symbicort mit den bereits etablierten Profilen für Symbicort Turbohaler und den Budesonid- und Formoterol-haltigen Monoprodukten zur Inhalation konsistent war.

#### Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche ist die Anwendung von Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm zur symptomatischen Behandlung von COPD nicht relevant.

##### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption

Nach Anwendung von Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Suspension (2 oder 4 Inhalationen 2-mal täglich) über die Dauer von 5 Tagen bei gesunden Probanden erhöhte sich die Plasmakonzentration im Allgemeinen proportional zur Dosis. Der Akkumulationsindex der Gruppe, die 2 Inhalationen 2-mal täglich anwendete, betrug 1,32 für Budesonid und 1,77 für Formoterol.

In einer Studie mit Einfachdosis wurden 12 Inhalationen mit Symbicort 80 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Suspension (Gesamtdosis 960 Mikrogramm/54 Mikrogramm) von Patienten mit COPD angewendet. Die mittlere Budesonid-Spitzenplasmakonzentration betrug 30 Minuten nach der Dosierung 3,3 nmol/l, während die mittlere Formoterol-Spitzenplasmakonzentration von 167 pmol/l rasch 15 Minuten nach Dosierung erreicht wurde.

In einer Studie mit Einfachdosis wurden 8 Inhalationen mit Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Suspension (Gesamt-

dosis 1280 Mikrogramm/36 Mikrogramm) und Symbicort Turbohaler 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm (Gesamtdosis 1280 Mikrogramm/36 Mikrogramm) von gesunden Probanden angewendet. Symbicort (Druckgasinhalation, Suspension) lieferte eine vergleichbare Menge an Wirkstoff in den systemischen Kreislauf wie Symbicort Turbohaler. Die AUC für die Budesonid-Komponente von Symbicort (Druckgasinhalation, Suspension) betrug 90 % im Vergleich zu der des Turbohalers. Die AUC für die Formoterol-Komponente von Symbicort (Druckgasinhalation, Suspension) betrug 116 % im Vergleich zu der des Turbohalers.

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

#### 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 Glukokortikosteroid-Aktivität. Die Glukokortikosteroid-Aktivität der Hauptmetaboliten, 6-beta-Hydroxybudesonid und 16-alpha-Hydroxyprednisolon, beträgt weniger als 1 % der Aktivität von Budesonid. Es gibt keine Hinweise auf Stoffwechselinteraktionen oder Verdrängungsreaktionen zwischen Formoterol und Budesonid.

#### Elimination

Der Hauptanteil der Formoterol-Dosis wird in der Leber verstoffwechselt und nachfolgend über die Nieren eliminiert. Nach der Inhalation werden 8 % bis 13 % der über das Mundstück abgegebenen Formoterol-Dosis 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 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**

Die Toxizität, die in tierexperimentellen Studien mit Budesonid und Formoterol beobachtet wurde, wenn diese in Kombination oder einzeln verabreicht wurden, entsprach Wirkungen, die mit übersteigter pharmakologischer Aktivität zusammenhängen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien zeigte sich, dass Kortikosteroide wie z.B. Budesonid Missbildungen hervorrufen können (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Allerdings scheinen diese tierexperimentellen Studienergebnisse für den Menschen bei Anwendung der empfohlenen Dosen nicht relevant zu sein. Reproduktionsstudien mit Formoterol bei Tieren zeigten bei hoher systemischer Exposition eine etwas verminderte Fertilität bei männlichen Ratten und Implantationsverluste sowie ein verringertes frühes postnatales Überleben und Geburtsgewicht bei deutlich höheren systemischen Expositionen, als solche, die während der klinischen Anwendung erreicht werden. Allerdings scheinen diese tierexperimentellen Ergebnisse für die Anwendung beim Menschen nicht relevant zu sein.

Präklinische Daten zum FCKW-freien Treibmittel Apafluran lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenem Potenzial sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.

### **6. Pharmazeutische Angaben**

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

Apafluran  
Povidon (K25)  
Macrogol 1000

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Haltbarkeitsdauer für Symbicort, original verpackt, beträgt 2 Jahre. Die Haltbarkeitsdauer nach dem ersten Öffnen beträgt 3 Monate.

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

Für optimale Bedingungen sollte dieses Arzneimittel vor Anwendung bei Raumtemperatur gelagert werden. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Vor Frost und direkter Sonnenbestrahlung schützen.

Nach Anwendung die Kappe wieder fest auf das Mundstück setzen und einrasten lassen.

Wie bei den meisten Arzneimitteln in Druckbehältnissen verringert sich die therapeutische Wirkung dieses Arzneimittels, wenn das Behältnis kalt ist. Dieses Arzneimittel sollte vor Anwendung bei Raumtemperatur gelagert werden. Das Behältnis enthält Flüssigtreibmittel. Es darf nicht Temperaturen über 50 °C ausgesetzt werden. Behältnis nicht durchstechen. Behältnis nicht gewaltsam öffnen, durchbohren oder ver-

brennen, auch wenn das Behältnis leer zu sein scheint.

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

Druckbehältnis, bestehend aus einem innen beschichteten Aluminiumbehältnis, verschlossen mit einem Dosierventil und verbunden mit einer Inhalationsanzeige. Das Aluminiumbehältnis ist eingesetzt in einen roten Plastikinhaleator mit einem weißen Mundstück aus Plastik und einer grauen Verschlusskappe an einem Befestigungsband. Nach der Vorbereitung für die Anwendung enthält jeder Inhalator 120 Inhalationen mit Budesonid/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.) 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm. Jeder Inhalator ist einzeln in einer Folienhülle verpackt, die einen Beutel mit Trockenmittel enthält.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. Inhaber der Zulassung**

AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel

Postanschrift:  
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**

93592.00.00

### **9. Datum der Erteilung der Zulassung**

23.03.2016

### **10. Stand der Information**

März 2016

### **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt