

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Symbicort® 80 Mikrogramm/2,25 Mikrogramm/Inhalation Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Betätigung (Inhalation) enthält: 80 Mikrogramm Budesonid/Inhalation und 2,25 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat/Inhalation.

Dies entspricht einer abgemessenen Menge von 100 Mikrogramm Budesonid/Inhalation und 3 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat/Inhalation.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma

Symbicort ist zur regelmäßigen Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 Jahre und älter) indiziert, wenn die Anwendung einer Kombination (inhalatives Kortikosteroid und lang-wirksamer Beta₂-Adrenozeptor-Agonist) angezeigt ist:

- bei Patienten die mit inhalativen Kortikosteroiden und „bei Bedarf“ inhalierten kurz-wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind

oder

- bei Patienten die bereits mit beiden, inhalativen Kortikosteroiden und lang-wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten ausreichend eingestellt sind

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: Zur Inhalation.

Dosierung

Asthma

Symbicort ist nicht für die Anfangsbehandlung von Asthma indiziert. Die Dosierung der Komponenten von Symbicort ist individuell und muss an den Schweregrad der Erkrankung angepasst werden. Das muss nicht nur bei der Einleitung der Behandlung mit Kombinationspräparaten, sondern auch bei der Anpassung der Erhaltungsdosis berücksichtigt

werden. Wenn ein einzelner Patient eine Dosiskombination benötigt, die anders ist als im Kombinationsinhalator vorgesehen, dann müssen entsprechende Dosen von Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten und/oder Kortikosteroiden in getrennten Inhalatoren verschrieben werden.

Die Dosis muss bis zur niedrigsten Dosis, bei der die Kontrolle der Symptome noch wirksam ist, titriert werden. Um die Dosis von Symbicort optimal zu erhalten, müssen die Patienten regelmäßig von Ihrem Arzt neu beurteilt werden. Wenn die Symptome über längere Zeit mit der niedrigsten, empfohlenen Dosis kontrolliert werden können, könnte als nächster Schritt ein Test mit einem inhalativen Kortikosteroid als alleiniger Asthmatherapie vorgenommen werden.

Für Symbicort gibt es zwei Behandlungsrichtungen:

A. Symbicort Erhaltungstherapie: Symbicort wird für die regelmäßige Erhaltungstherapie verwendet mit einem zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatator für den Notfall.

B. Symbicort Erhaltungs- und Bedarfstherapie: Symbicort wird sowohl für eine regelmäßige Erhaltungstherapie als auch, bei Bedarf, beim Auftreten von Symptomen verwendet.

A. Symbicort Erhaltungstherapie:

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, jederzeit ihren zusätzlichen schnell wirksamen Bronchodilatator für den Notfall bereitzuhalten.

Empfohlene Dosierungen:

Erwachsene (18 Jahre und älter):

2-4 Inhalationen zweimal täglich. Einige Patienten können bis zu maximal 8 Inhalationen zweimal täglich benötigen.

Jugendliche (12 – 17 Jahre):

2-4 Inhalationen zweimal täglich.

In der gängigen Praxis könnte, sobald die Kontrolle der Symptome mit der zweimal täglichen Anwendung erreicht ist, die Titration auf die niedrigste wirksame Dosis auch die einmal tägliche Verabreichung von Symbicort beinhalten, wenn nach Ansicht des Arztes ein langwirksamer Bronchodilatator in Kombination mit einem inhalativen Kortikosteroid erforderlich wäre, um die Kontrolle aufrecht zu erhalten.

Eine vermehrte Anwendung eines zusätzlichen schnellwirksamen Bronchodilatators deutet auf eine Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung hin und verlangt eine Neubewertung der Asthmatherapie.

Kinder unter 12 Jahren:

Da es nur beschränkt Daten für Symbicort (Druckgasinhalation, Suspension) 80 Mikrogramm/2,25 Mikrogramm gibt, wird Symbicort Erhaltungstherapie für Kinder nicht empfohlen.

B. Symbicort Erhaltungs- und Bedarfstherapie:

Symbicort wird sowohl für eine regelmäßige Erhaltungstherapie als auch bei Bedarf beim Auftreten von Symptomen verwendet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, Symbicort jederzeit für den Notfall bereitzuhalten.

Bei Patienten, die Symbicort für die Bedarfstherapie anwenden, muss der Arzt die vorbeugende Anwendung von Symbicort bei Allergen- oder Anstrengungs-induzierter Bronchokonstriktion mit dem Patienten besprechen. Die empfohlene Dosis muss die Bedarfshäufigkeit in Betracht ziehen. Wenn häufig eine Bronchodilatation benötigt wird, ohne dass ein entsprechender Bedarf einer erhöhten Dosis inhalativer Kortikosteroide gegeben ist, ist eine alternative Bedarfstherapie anzuwenden.

Symbicort Erhaltungs- und Bedarfstherapie ist vor allem gedacht für Patienten mit:

- ungenügender Asthmakontrolle und häufiger Bedarfsmedikation.
- Verschlechterung der Asthmaerkrankung in der Vergangenheit, die eine medizinische Behandlung erforderte.

Bei Patienten, die häufig eine hohe Bedarfsdosis von Symbicort benötigen, ist eine sorgfältige Überwachung auf dosisabhängige Nebenwirkungen erforderlich.

Empfohlene Dosierungen:

Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter):

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 4 Inhalationen pro Tag, wobei entweder 2 Inhalationen morgens und abends, oder 4 Inhalationen entweder morgens oder abends genommen werden. Bei manchen Patienten kann eine Erhaltungsdosis von 4 Inhalationen zweimal täglich erforderlich sein. Bei Bedarf sollen Patienten beim Auftreten von Symptomen 2 zusätzliche Inhalationen nehmen. Sollten die Symptome nach einigen Minuten noch fortbestehen, sollen 2 zusätzliche Inhalationen genommen werden. Es dürfen niemals mehr als 12 Inhalationen auf einmal genommen werden.

Eine tägliche Gesamtdosis von mehr als 16 Inhalationen wird normalerweise nicht benötigt; trotzdem kann eine tägliche Gesamtdosis von bis zu 24 Inhalationen zeitweise in Anspruch genommen werden. Patienten mit mehr als 16 Inhalationen täglich ist die Kontaktaufnahme mit ihrem Arzt zu empfehlen. Diese Patienten sollten erneut untersucht werden und ihre Erhaltungstherapie neu beurteilt werden.

Kinder bis 12 Jahre:

Für Kinder wird eine Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Symbicort nicht empfohlen.

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 eine erhöhte Exposition zu erwarten.

Hinweise zum richtigen Gebrauch von Symbicort

Nach Betätigung des Symbicort Inhalators wird ein gewisses Volumen an Suspension mit hoher Geschwindigkeit aus dem Behälter ausgestoßen. Bei gleichzeitiger Einatmung über das

Mundstück und Betätigung des Inhalators gelangt der Wirkstoff über die eingeatmete Luft in die Atemwege des Patienten.

Die Verwendung einer Inhalationshilfe (z.B. AeroChamber Plus Flow Vu oder AeroChamber Plus) mit Symbicort (Druckgasinhalation, Suspension) wird empfohlen, besonders bei Patienten, bei denen Schwierigkeiten bei der Koordination der Inhalation mit der Betätigung des Auslösers zu erwarten sind (siehe Abschnitt 5.2).

Hinweis: Patienten müssen in die richtige Inhalationstechnik sowie die Verwendung und Pflege des Inhalators und der Inhalationshilfe eingewiesen werden. Um eine optimale Verteilung des inhalierten Arzneimittels in die Lungen zu gewährleisten ist die Inhalationstechnik der Patienten zu überprüfen.

Es ist wichtig, den Patienten darauf hinzuweisen,

- die Anwendungsbeschreibung für den Inhalator in der Gebrauchsinformation, die dem Inhalator beiliegt, gründlich durchzulesen;
- dass, wenn eine Inhalationshilfe zu verwenden ist, die der Inhalationshilfe beige packte Gebrauchsanweisung sorgfältig zu lesen sind
- den Inhalator nicht anzuwenden, wenn Trockenmittel aus dem Beutel ausgetreten ist, der sich in der Folienverpackung befindet;
- den Inhalator vor jedem Gebrauch mindestens 5 Sekunden gut zu schütteln, um den Inhalt gut zu mischen;
- den Inhalator durch 2 Betätigungen 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, ist kräftig der Auslöser (der obere Teil des Inhalators) zu drücken, um das Arzneimittel freizusetzen. Danach ist weiter einzuatmen und dann der Atem für etwa 10 Sekunden anzuhalten bzw. so lange, wie es für den Patienten angenehm ist. Durch das Inhalieren zur gleichen Zeit wie die Betätigung des Inhalators wird sichergestellt, dass die Wirkstoffe in die Lunge gelangen;
- den Inhalator zu schütteln und den Vorgang zu wiederholen;
- nach dem Gebrauch 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; Wenn es zu einer Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut kommt, sollen die Patienten auch nach Bedarfsinhalationen den Mund mit Wasser ausspülen.
- 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.

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

Dosierungshinweise

Wenn die Asthma Symptome unter Kontrolle sind ist eine schrittweise Verringerung der Symbicort Dosis in Betracht zu ziehen. Bei Dosisreduktion ist die regelmäßige Kontrolle der Patienten wichtig. Die niedrigste wirksame Symbicort-Dosis ist zu verwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Den Patienten muss geraten werden, ihren zusätzlichen Notfall-Inhalator jederzeit griffbereit zu haben. Entweder Symbicort (bei Patienten die Symbicort als Erhaltungs- und Notfalltherapie verwenden) oder einen separaten schnell wirksamen Bronchodilatator (bei Patienten die Symbicort nur zur Erhaltungstherapie verwenden).

Die Patienten müssen daran erinnert werden, die Erhaltungsdosis von Symbicort auch dann wie verordnet anzuwenden, wenn sie keine Symptome haben.

Um das Risiko einer Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut so gering wie möglich zu halten (siehe Abschnitt 4.8), muss der Patient darauf hingewiesen werden, nach Inhalation der Dosis den Mund mit Wasser auszuspülen. Wenn es zu einer Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut kommt, sollen die Patienten auch nach Bedarfsinhalationen den Mund mit Wasser ausspülen.

Die Behandlung darf nicht plötzlich abgebrochen werden, ein Ausschleichen der Dosis wird empfohlen. Vollständiges Absetzen inhalativer Kortikosteroide soll nicht in Betracht gezogen werden, es sei denn es ist vorübergehend zur Bestätigung der Asthmad Diagnose notwendig.

Verschlechterung der Krankheit

Während der Behandlung mit Symbicort kann es zu schwerwiegenden, asthmarelevanten Nebenwirkungen und Exazerbationen kommen. Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, die Behandlung zwar fortzusetzen, aber medizinischen Rat einzuholen, wenn die Asthma Symptome nach der Einstellung mit Symbicort unkontrolliert bleiben oder sich verschlechtern.

Sollten die Patienten die Behandlung als nicht wirksam empfinden oder die empfohlene Höchstdosis von Symbicort überschritten werden, muss ärztlicher Rat eingeholt werden (siehe Abschnitt 4.2). Vermehrte Verwendung der Notfall-Bronchodilatoren deutet auf eine Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung hin und erfordert eine Neubewertung der Asthma Therapie. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthma-Kontrolle ist potenziell lebensbedrohlich, so dass der Patient dringend medizinischer Betreuung bedarf. In dieser Situation muss überlegt werden, ob eine intensiviertere Therapie mit Kortikosteroiden notwendig ist, wie z. B. eine Behandlungsphase mit oralen Kortikosteroiden, oder im Falle einer Infektion eine Behandlung mit Antibiotika.

Patienten sollen nicht während einer Exazerbation oder bei signifikanter oder akuter Verschlechterung des Asthmas auf Symbicort eingestellt werden.

Wechsel von oraler Behandlung

Wenn es einen Anhaltspunkt dafür gibt, dass die Nebennierenfunktion durch eine vorhergehende systemische Steroidtherapie eingeschränkt ist, dürfen 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 Rekonvaleszenz nach Beendigung der oralen Steroidtherapie kann erhebliche Zeit in Anspruch nehmen. Deshalb besteht bei Patienten, die mit oralen Steroiden behandelt werden und auf eine Behandlung mit inhalativem Budesonid umgestellt

werden, möglicherweise weiterhin über eine beträchtliche Zeit das Risiko einer eingeschränkten Nebennierenfunktion. Unter diesen Umständen muss die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-(HHN)-Achse regelmäßig überwacht 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 ist eine spezielle Therapie einzuleiten. Sollten in seltenen Fällen Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten, muss eine allgemein unzureichende Glukokortikosteroid-Wirkung in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen ist mitunter eine zeitweilige Erhöhung der Dosis von oralen Glukokortikosteroiden notwendig.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Eine gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol, Ritonavir oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, muss der zeitliche Abstand zwischen der Anwendung der in Wechselwirkung stehenden Arzneimittel so groß wie möglich sein. Bei Patienten die potente CYP3A4 Inhibitoren nehmen wird die Symbicort Erhaltungs- und Bedarfstherapie nicht empfohlen.

Vorsicht bei besonderen Erkrankungen

Symbicort muss 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 eine Verlängerung des QTc-Intervalls verursachen.

Hohe Dosen eines Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten können zu einer möglicherweise schweren Hypokaliämie führen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Beta₂-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 Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten noch verstärken. Besondere Vorsicht ist geboten bei instabilem Asthma mit variabler Verwendung des Notfall Bronchodilatators, bei aktuellem schwerem Asthma da das damit verbundene Risiko durch Hypoxie erhöht werden kann und bei anderen Erkrankungen, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Hypokaliämie erhöht ist. Unter diesen Umständen wird die Überwachung des Serumkaliumspiegels empfohlen.

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

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

Systemische Wirkungen

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 müssen vor allem bei Patienten, die mit hohen Dosen über einen längeren Zeitraum behandelt werden und zusätzliche Risikofaktoren für Osteoporose haben, in Betracht gezogen werden. In Langzeitstudien mit Kindern, die eine mittlere Tagesdosis von 400 Mikrogramm Budesonid (abgemessene Dosis) inhalierten, oder Erwachsenen, die eine Tagesdosis von 800 Mikrogramm Budesonid (abgemessene Dosis) inhalierten, konnten keine signifikanten Wirkungen auf die Knochendichte gezeigt werden. Es liegen keine Informationen bezüglich der Effekte höherer Dosierungen von Symbicort vor.

Sehstörungen können bei systemischer und topischer Anwendung von Kortikosteroiden auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung zum Augenarzt zur Abklärung möglicher Ursachen welche Katarakt, Glaukoma oder seltene Erkrankungen wie z.B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSCR) beinhalten können, in Betracht gezogen werden. Über diese Erkrankungen wurde nach Verabreichung von systemischen und topischen Kortikosteroiden berichtet.

Nebennierenfunktion

Eine Behandlung mit zusätzlichen systemischen Steroiden darf nicht abrupt abgebrochen 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 muss die zusätzliche Anwendung von systemischen Kortikosteroiden während Stressperioden, wie bei schwerwiegenden Infektionen oder vor einer geplanten 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.

Paradoxe Bronchospasmus

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, muss Symbicort umgehend abgesetzt werden. Der Patient muss ärztlich untersucht werden und gegebenenfalls ist eine alternative Therapie einzuleiten. Ein paradoxer Bronchospasmus spricht auf die Inhalation eines schnell wirksamen Bronchodilatators an und muss sofort behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die regelmäßige Kontrolle der Körpergröße der Kinder, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden, wird empfohlen. Im Fall einer Wachstumshemmung sollte die Therapie neu bewertet werden mit dem Ziel, die inhalative Kortikosteroiddosis bis zur geringsten möglichen Dosierung zu reduzieren, bei der eine effektive Kontrolle des Asthmas möglich ist. Der Nutzen der Kortikosteroid-Therapie und das mögliche Risiko einer Wachstumsretardierung müssen sorgsam gegeneinander abgewogen werden.

Zusätzlich sollte in Betracht gezogen werden, den Patienten zu einem Kinder-Lungenfacharzt zu überweisen.

Begrenzte Daten aus Langzeitstudien weisen darauf hin, dass die meisten Kinder und Jugendlichen, die mit inhalativem Budesonid behandelt werden, letztlich ihre volle Körpergröße erreichen. Es wurde jedoch anfänglich eine kleine aber vorübergehende Wachstumsreduktion (ungefähr 1 cm) beobachtet. Dies geschieht üblicherweise innerhalb des ersten Behandlungsjahres.

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 muss vermieden werden. Wenn dies nicht möglich ist, muss das Zeitintervall zwischen der Anwendung des Inhibitors und Budesonid so lang wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten die potente CYP3A4 Inhibitoren nehmen wird die Symbicort Erhaltungs- und Bedarfstherapie nicht empfohlen.

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

Beta-adrenerge Blocker können die Wirkung von Formoterol abschwächen oder hemmen. Symbicort darf daher nicht zusammen mit Beta-adrenergen Blockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, sofern keine zwingenden Gründe dafür bestehen.

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 Monoaminoxidase-Hemmern, einschließlich Wirkstoffen mit ähnlichen Eigenschaften wie Furazolidon und Procarbazin, kann hypertensive Reaktionen auslösen.

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

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

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

Hypokaliämie kann die Folge einer Beta₂-Agonisten Therapie sein und kann durch die gleichzeitige Behandlung mit Xanthin-Derivaten, Kortikosteroiden und Diuretika verstärkt werden.

Es wurden keine Wechselwirkungen von Budesonid und Formoterol mit anderen Arzneimitteln zur Asthmatherapie beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen 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.

Es gibt keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Formoterol bei schwangeren Frauen. In Tierreproduktionsstudien verursachte Formoterol bei sehr hoher systemischer Exposition unerwünschte Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von ca. 2000 schwangeren Frauen zeigen kein erhöhtes teratogenes Risiko assoziiert mit der Anwendung von inhalativem Budesonid. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Glukokortikosteroide Missbildungen verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist unwahrscheinlich, dass dies in den empfohlenen Dosierungen für Menschen relevant ist.

Tierexperimentelle Studien 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 darf Symbicort nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Die zur adequate Asthmakontrolle notwendige, niedrigste effektive Dosis von Budesonid muss verwendet werden.

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 ist Formoterol in kleinen Mengen in der Muttermilch nachgewiesen worden. Die Anwendung von Symbicort bei stillenden Müttern darf 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 die Fähigkeit zum 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 Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten, wie z. B. Tremor und Palpitationen. Diese sind tendenziell leicht und klingen in der Regel nach einigen Behandlungstagen ab.

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 ($\geq 1/10$), 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 ($< 1/10.000$).

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	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	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Katarakt und Glaukom

Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Gelegentlich	Tachykardie
	Selten	Kardiale Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen
	Sehr selten	Angina pectoris, Verlängerung des QTc-Intervals
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Blutdruckschwankungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Leichte Reizung des Rachens, Husten, Dysphonia einschließlich Heiserkeit
	Selten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Blutergüsse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelkrämpfe

Eine Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut ist die Folge einer Wirkstoffablagerung. 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. Bei einer Candida-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut sollen die Patienten auch nach Bedarfsinhalationen den Mund mit Wasser ausspülen.

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 muss sofort behandelt werden. Symbicort muss umgehend abgesetzt werden, der Patient muss ärztlich untersucht werden und gegebenenfalls ist eine alternative Therapie einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4).

Systemische Wirkungen von inhalativen Kortikosteroiden können auftreten, insbesondere wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verschrieben wird. Das Auftreten dieser Wirkungen ist 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 an 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

Die regelmäßige Kontrolle der Körpergröße der Kinder, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden, wird empfohlen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung von Formoterol sind die für Beta₂-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 im Verlauf von drei Stunden an Patienten mit akuter Bronchialobstruktion verabreichte Dosis von 90 Mikrogramm Formoterol führte zu keinen Sicherheitsbedenken.

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 Wirkmechanismen haben und additive Wirkungen im Hinblick auf die Verminderung von Asthma-Exazerbationen zeigen. Die spezifischen Eigenschaften von Budesonid und Formoterol erlauben es die Kombination entweder als Erhaltungs- und Bedarfstherapie oder als Erhaltungstherapie von Asthma einzusetzen.

Budesonid

Budesonid ist ein Glukokortikosteroid, das, bei inhalativer Anwendung eine dosisabhängige entzündungshemmende Wirkung in den Atemwegen hat. Hieraus resultiert eine Verminderung der Symptome und eine geringere Anzahl von Asthma-Exazerbationen. Die inhalative Anwendung von Budesonid verursacht weniger schwere Nebenwirkungen als systemische Kortikosteroide. Der genaue Mechanismus der entzündungshemmenden Wirkung der Glukokortikosteroide ist unbekannt.

Formoterol

Formoterol ist ein selektiver Beta₂-Adrenozeptor-Agonist, der nach Inhalation bei Patienten mit Obstruktion der Atemwege zu einer raschen und langanhaltenden Relaxation der glatten Muskulatur der Bronchien führt. 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 klinische Wirksamkeit von Symbicort 80 µg/2,25 µg wurde in einer Überbrückungsstrategie dokumentiert in welcher *in vitro* Daten verwendet wurden um die Ähnlichkeit mit einem pMDI höherer Stärke (160 µg/4,5 µg) zu zeigen und in welcher pharmakokinetische Daten verwendet wurden um den pMDI mit dem Symbicort Turbohaler zu vergleichen. Die Daten zeigen die Abgabe einer vergleichbaren Menge des Wirkstoffes in den systemischen Kreislauf (siehe Abschnitt 5.2).

Eine randomisierte, doppelblinde, parallelgruppen, multizentrische Phase III Studie verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Symbicort pMDI (160 µg/4,5 µg, 2 Inhalationen 2x täglich, abgegebene Dosis) mit der von Pulmicort pMDI (Budesonid 200 µg 2 Inhalationen 2x täglich, gemessene Dosis) und von Symbicort Turbohaler (Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg 2 Inhalationen 2x täglich, abgegebene Dosis) bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Asthma. Symbicort pMDI zeigte Überlegenheit gegen Budesonid pMDI beim morgendlichen PEF (durchschnittliche Differenz 28,6 l/min; 95% KI: 20,9-36,4 l/min; p<0,001). Die Ergebnisse der zwei Symbicort Formulierungen (pMDI und Turbohaler) waren vergleichbar mit einer geschätzten Differenz von -2,8 l/min; 95% KI: -10,4 -4,9 l/min.

Klinische Wirksamkeit der Budesonid/Formoterol Erhaltungstherapie

Klinische Studien bei Erwachsenen zeigten, dass die Zugabe von Formoterol zu Budesonid die Asthmasymptome und Lungenfunktion verbesserte sowie Exazerbationen reduzierte. In zwei 12-wöchigen Studien entsprach die Wirkung auf die Lungenfunktion von Budesonid/Formoterol (Turbohaler) der einer freien Kombination von Budesonid und Formoterol und überstieg die von Budesonid allein. Alle Vergleichsarme benützten einen kurz-wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten bei Bedarf. Es gab keine Zeichen einer Verminderung der anti-asthmatischen Wirkung im Lauf der Zeit.

Zwei klinische Studien mit 1107 erwachsenen und adoleszenten Asthmatikern zeigten die überlegene Wirksamkeit von Symbicort (80/4,5 and 160/4,5 µg/Inhalation, Druckgasinhalation, Suspension) über jede der einzelnen Komponenten bei Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁ vor der Dosis und 12-Stunden FEV₁). Symptomfreie Tage, Lebensqualität und vordefinierte Asthma Ereignisse verbesserten sich unter Symbicort signifikant im Vergleich zu Budesonid und Formoterol.

Die Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Symbicort (80/4,5 and 160/4,5 µg/Inhalation, Druckgasinhalation, Suspension) im Vergleich zu Budesonid (80 und 160 µg/Inhalation) wurde in einer 26-wöchigen Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie an 11963 Erwachsenen und Adoleszenten mit Asthma untersucht. Das Risikoverhältnis zwischen dem Risiko schwerer, asthmabezogener Ereignisse zwischen Symbicort und Budesonid, erfasst mit dem kombinierten Endpunkt aus asthmabezogenen Todesfällen, Intubationen und Hospitalisierungen war 1,07 (95% KI: 0,70 bis 1,70). Statistische Nicht-Inferiorität wurde dadurch gezeigt, dass das obere Limit des 95% KI der Hazard-Ratio <2 war. Symbicort war Budesonid statistisch überlegen, gemessen an der Zeit bis zur ersten schweren Asthma Exazerbation und Maßnahmen zur Symptomkontrolle.

Klinische Wirksamkeit der Budesonid/Formoterol Erhaltungs- und Bedarfstherapie

Insgesamt wurden 12076 Asthmapatienten in 5 doppelblinden klinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien (4447 wurden in die Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Budesonid/Formoterol (Turbohaler) randomisiert) für 6 bzw. 12 Monate eingeschlossen. Die Patienten mussten trotz Anwendung inhalativer Glukokortikosteroide symptomatisch sein.

Die Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Budesonid/Formoterol (Turbohaler) brachte einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Rückgang schwerer Exazerbationen für alle Vergleiche in allen 5 Studien. Dies inkludierte einen Vergleich mit Budesonid/Formoterol (Turbohaler) in höheren Dosen während der Erhaltungstherapie mit Terbutalin bei Bedarf (Studie 735), und Budesonid/Formoterol (Turbohaler) mit der gleichen Dosis während der Erhaltungstherapie mit entweder Formoterol oder Terbutalin bei Bedarf (Studie 734) (Tabelle 2). Wie in Studie 735 ersichtlich, waren die Lungenfunktion, die Kontrolle der Symptome, sowie die Verwendung der Bedarfstherapie in allen Behandlungsgruppen ähnlich. In Studie 734 waren im Vergleich zu beiden Kontrollbehandlungen die Symptome und die Bedarfstherapie vermindert und die Lungenfunktion verbessert. Zusammenfassend benötigten Patienten in den 5 Studien mit der Budesonid/Formoterol (Turbohaler) Erhaltungs- und Bedarfstherapie an 57% der Behandlungstage keine Bedarfstherapie. Es wurden keine Zeichen einer Toleranzentwicklung während der Studiendauer festgestellt.

Tabelle 2 – Übersicht schwerer Exazerbationen in klinischen Studien

Studiennr. Dauer	Behandlungsgruppen	n	Schwere Exazerbationen^a	
			Anzahl d. Ereignisse	Ereignisse./ Patientenjahr
Studie 735 6 Monate	Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg bd + bei Bedarf	1103	125	0,23 ^b
	Budesonid/Formoterol 320/9 µg bd + Terbutalin 0,4 mg bei Bedarf	1099	173	0,32
	Salmeterol/Fluticason 2 x 25/125 µg bd + Terbutalin 0,4 mg bei Bedarf	1119	208	0,38
Studie 734 12 Monate	Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg bd + bei Bedarf	1107	194	0,19 ^b
	Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg bd + Formoterol 4,5 µg bei Bedarf	1137	296	0,29
	Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg bd + Terbutalin 0,4 mg bei Bedarf	1138	377	0,37

- a Hospitalisierung/Notfallsambulante Behandlung oder Behandlung mit oralen Steroiden
- b Die Reduktion der Exazerbationsrate ist für beide Vergleiche statistisch signifikant (p-Wert<0.01).

Eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen und Erwachsenen zeigte sich in 6 Doppelblindstudien, den 5 oben erwähnten Doppelblindstudien und einer zusätzlichen Studie mit einer höheren Erhaltungsdosis von 160/4,5 Mikrogramm, zwei Inhalationen zweimal täglich. Diese Beurteilung basiert auf einer Gesamtanzahl von 14385 Asthmapatienten, darunter 1847 Jugendliche. Die Anzahl jugendlicher Patienten, die mehr als 8 Inhalationen an mindestens einem Tag als Teil der Budesonid/Formoterol Erhaltungs- und Bedarfstherapie nahmen, war gering und zu einer derartigen Anwendung kam es selten.

In zwei weiteren Studien mit Patienten, die ärztliche Hilfe nach akuten Asthmasymptomen suchten, konnte mit Budesonid/Formoterol (Turbohaler) eine schnelle und effektive Besserung der Bronchokonstriktion ähnlich wie mit Salbutamol und Formoterol erzielt werden.

Informationen zu Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

5.2 **Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

In einer Studie mit Einfachgabe wurden 8 Inhalationen mit Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm/Inhalation Druckgasinhalation, Suspension (Gesamtdosis 1280 Mikrogramm/36 Mikrogramm) von gesunden Probanden angewendet. Budesonid und Formoterol wurden rasch absorbiert mit maximalen Plasmakonzentrationen nach 15 beziehungsweise 6 Minuten nach der Inhalation. Symbicort (Druckgasinhalation, Suspension) lieferte eine vergleichbare Menge an Wirkstoff in den systemischen Kreislauf wie Symbicort Turbohaler (Gesamtdosis 1280 Mikrogramm/36 Mikrogramm). Die AUC für die Budesonid-Komponente betrug für Symbicort (Druckgasinhalation, Suspension) 90 % im Vergleich zu der bei Inhalation mit dem Turbohaler. Die AUC für die Formoterol Komponente betrug für Symbicort (Druckgasinhalation, Suspension) 116 % im Vergleich zu der bei Anwendung des Turbohalers.

Die systemische Exposition von Budesonid und Formoterol aus Symbicort (Druckgasinhalation, Suspension) 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm mit und ohne AeroChamber Plus Flow Vu Inhalationshilfe wurde in einer Studie an gesunden Freiwilligen untersucht.

Die gesamte systemische Exposition von Symbicort (Druckgasinhalation, Suspension) 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm nach Inhalation durch die AeroChamber Plus Flow Vu Inhalationshilfe war erhöht im Vergleich zur Inhalation ohne Inhalationshilfe. Die mittlere AUC war 68% bzw. 77% höher bei Budesonid bzw. Formoterol. Die größten Steigerungen der Exposition mit Inhalationshilfe zeigte sich bei Probanden mit niedriger Exposition ohne Inhalationshilfe (höchstwahrscheinlich aufgrund schlechter Inhalationstechnik).

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 oder 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 in tierexperimentellen Studien beobachtete Toxizität der in Kombination oder als Monoprodukte verabreichten Substanzen Budesonid und Formoterol waren Effekte, die in Zusammenhang mit einer übersteigerten pharmakologischen Aktivität standen.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Apafluran (HFA-227)
Povidon
Macrogol

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

Optimalerweise ist dieses Arzneimittel vor Anwendung bei Raumtemperatur zu lagern. 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 zu inhalierenden Arzneimitteln in Druckbehältnissen verringert sich die therapeutische Wirkung dieses Arzneimittels, wenn das Behältnis kalt ist. Dieses Arzneimittel ist vor Anwendung bei Raumtemperatur zu lagern. Das Behältnis enthält Flüssigtreibmittel. Es darf nicht Temperaturen über 50° C ausgesetzt werden. Behältnis nicht durchstechen. Behältnis nicht gewaltsam öffnen, durchbohren oder verbrennen, auch wenn das Behältnis leer zu sein scheint.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Druckbehältnis, bestehend aus einer innen beschichteten Aluminiumdose, versiegelt mit einem Dosierventil und verbunden mit einer Dosisanzeige. Die Aluminiumdose ist eingesetzt in einen roten Kunststoffinhalator mit einem weißen Mundstück aus Kunststoff und einer integrierten grauen Verschlusskappe aus Kunststoff. Nach der Vorbereitung für die Anwendung liefert jeder Inhalator 60 oder 120 Inhalationen von Budesonid/Formoterolfumarat-Dihydrat 80 Mikrogramm/2,25 Mikrogramm. Jeder Inhalator ist einzeln in einer Folienhülle verpackt, die einen Beutel mit Trockenmittel enthält.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca Österreich GmbH
1120 Wien, Österreich
Tel.: (+43 1) 711 31 - 0
E-Mail: info.at@astrazeneca.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140414

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.11.2020

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig; wiederholte Abgabe verboten.