

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Symbicort forte Turbohaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Dosis Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede freigesetzte Dosis (jene Dosis, die durch das Mundstück austritt) enthält 320 Mikrogramm Budesonid/Inhalation und 9 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat/Inhalation.

Jede bemessene Dosis enthält: Budesonid 400 Mikrogramm/Inhalation und Formoterolfumarat-Dihydrat 12 Mikrogramm/Inhalation.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 491 Mikrogramm pro freigesetzter Dosis

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Inhalation

Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma:

Symbicort forte Turbohaler ist zur regelmäßigen Asthma-Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren indiziert, wenn die Anwendung einer Kombination (inhalatives Corticosteroid und langwirksamer β_2 -Adrenozeptor-Agonist) zweckmäßig ist:

- Bei Patienten, die mit inhalativen Corticosteroiden und "bei Bedarf" zu inhalierenden kurzwirksamen β_2 -Adrenozeptor-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind, oder
- Bei Patienten, die sowohl mit inhalativen Corticosteroiden als auch langwirksamen β_2 -Adrenozeptor-Agonisten adäquat eingestellt sind.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD):

Symbicort forte Turbohaler ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren zur symptomatischen Behandlung von Patienten mit COPD mit einem forciertem expiratorischen Einsekundenvolumen (FEV₁)-Wert <70% vom Normwert (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Anamnese trotz regelmäßiger Therapie mit Bronchodilatoren indiziert (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: Zur Inhalation

Dosierung

Asthma:

Symbicort Turbohaler ist nicht für die Erstbehandlung von Asthma bestimmt. Die Dosierung der Komponenten von Symbicort ist individuell und ist dem Schweregrad der Erkrankung anzupassen. Dies ist nicht nur zu Beginn der Behandlung mit Kombinationsprodukten, sondern auch bei einer Anpassung der Erhaltungsdosis zu berücksichtigen. Sollte ein Patient eine andere Dosiskombination benötigen als im Kombinationsinhalator enthalten ist, sind geeignete Dosen von β_2 -Adrenozeptor-Agonisten und/oder Corticosteroiden in separaten Inhalatoren zu verschreiben.

Empfohlene Dosierungen:

Erwachsene (18 Jahre und älter):

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

Jugendliche (12-17 Jahre):

1 Inhalation zweimal täglich.

Die Patienten sind regelmäßig vom behandelnden Arzt zu untersuchen, sodass die Dosierung von Symbicort optimal erfolgt. Es soll die niedrigst mögliche Dosierung gewählt werden, bei der eine effektive Kontrolle der Asthmasymptome aufrecht erhalten werden kann. Wenn in der Erhaltungstherapie die Kontrolle mit der geringsten empfohlenen Dosis beibehalten werden kann, könnte als nächster Schritt ein inhalatives Corticosteroid allein versucht werden.

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 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 (6 Jahre und älter):

Für Kinder von 6 bis 11 Jahren ist eine geringere Stärke (80 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Dosis) erhältlich.

Kinder unter 6 Jahren:

Da es nur beschränkt Daten hierfür gibt, wird Symbicort für Kinder unter 6 Jahren nicht empfohlen.

Symbicort forte sollte nur als Symbicort Erhaltungstherapie verwendet werden. Geringere Stärken (160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Dosis und 80 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Dosis) sind für die Symbicort Erhaltungs- und Bedarfstherapie verfügbar.

COPD

Empfohlene Dosierungen:

Erwachsene:

1 Inhalation zweimal täglich.

Allgemeine Informationen

Spezielle Patientengruppen:

Für ältere Patienten gibt es keine speziellen Dosierungsempfehlungen.

Es gibt keine Daten über die Anwendung von Symbicort bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion. Da Budesonid und Formoterol primär über die Leber metabolisiert werden, kann bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose eine erhöhte Exposition angenommen werden.

Art der Anwendung

Anleitung für die korrekte Verwendung des Symbicort Turbohalers:

Der Inhalator wird durch die inspiratorische Strömung (flow) angetrieben, was bedeutet, dass beim Einatmen des Patienten durch das Mundstück die Substanz der eingeatmeten Luft in die Atemwege folgt.

Bemerkung: Es ist wichtig, den Patienten zu instruieren,

- die Bedienungsanleitung in der Packungsbeilage, die jedem Symbicort forte Turbohaler Inhalator beige packt ist, sorgfältig durchzulesen.
- kräftig und tief durch das Mundstück einzuatmen, damit gewährleistet ist, dass eine optimale Dosis in die Lunge gelangt.
- niemals in das Mundstück auszuatmen.
- den Symbicort forte Turbohaler Inhalator nach Verwendung wieder fest mit der Verschlusskappe zu schließen.
- den Mund nach der Inhalation der Erhaltungsdosis auszuspülen, um das Risiko einer Oropharyngeal - Candidose gering zu halten.

Möglicherweise schmeckt oder spürt der Patient die Verabreichung bei der Verwendung des Symbicort forte Turbohaler Inhalators nicht, da die abgegebene Menge des Arzneimittels gering ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteilen (Lactose, die geringe Mengen von Milchprotein enthält).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dosierungshinweise

Sobald die Asthma Symptome unter Kontrolle sind, sollte eine schrittweise Reduktion der Symbicort Dosierung in Betracht gezogen werden. Eine regelmäßige Kontrolle der Patienten ist bei einer schrittweisen Reduktion der Medikation wichtig. Es sollte die geringst mögliche, effektive Dosis von Symbicort verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten sind daran zu erinnern, dass sie stets ihren Notfall-Inhalator zur Verfügung haben sollen.

Die Patienten sind daran zu erinnern, ihre Symbicort Erhaltungsdosis wie verordnet anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome haben.

Der Patient sollte dazu angehalten werden, den Mund nach jeder Inhalation der Erhaltungsdosis mit Wasser auszuspülen, um das Risiko einer Candida-Infektion im Rachen (siehe Abschnitt 4.8) zu minimieren.

Bei einem Abbruch der Behandlung wird empfohlen, die Dosisgabe schrittweise zu reduzieren und nicht abrupt zu beenden.

Verschlechterung der Krankheit

Während der Behandlung mit Symbicort kann es zu schwerwiegenden Asthma-Nebenwirkungen und Exazerbationen kommen. Die Patienten sollen angehalten werden, mit der Anwendung fortzusetzen, aber ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn die Asthmasymptome nach Beginn der Symbicort Behandlung unverändert bleiben oder schlimmer werden.

Wenn Patienten die Behandlung als unzureichend empfinden oder die empfohlene Höchstdosis von Symbicort überschreiten, ist ärztlicher Rat einzuholen (siehe Abschnitt 4.2). Eine vermehrte Anwendung von kurzwirksamen Bronchodilatoren deutet auf eine Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung hin und verlangt eine Neubewertung der Asthmatherapie. Plötzliche oder fortschreitende Verschlechterung der Asthma- oder der COPD-Kontrolle ist potentiell lebensbedrohlich und der Patient sollte sich umgehend einer ärztlichen Kontrolle unterziehen. In dieser Situation ist der Bedarf einer verstärkten Therapie mit Corticosteroiden, z.B. mit oralen Corticosteroiden oder, bei vorhandener Infektion, mit Antibiotika zu überlegen.

Patienten sollten nicht mit Symbicort während einer Exazerbation, einer signifikanten Verschlimmerung oder einer akuten Verschlechterung des Asthas beginnen.

Wechsel von oraler Behandlung

Wenn es einen Grund für die Annahme gibt, dass die Funktion der Nebennierenrinde durch eine vorangegangene Behandlung mit systemischen Steroiden beeinträchtigt ist, ist bei der Umstellung der Behandlung auf Symbicort Vorsicht geboten.

Der Nutzen einer inhalativen Budesonid-Therapie liegt normalerweise in einer Minimierung des Bedarfs an oralen Steroiden; jedoch könnten Patienten, die von einer oralen Steroidtherapie umgestellt werden, über einen längeren Zeitraum dem Risiko einer beeinträchtigten Nebennierenfunktion ausgesetzt sein. Die Rekonvaleszenz nach Beendigung der oralen Steroidtherapie kann einen längeren Zeitraum in Anspruch nehmen, sodass Patienten, die von einer oralen Steroidtherapie auf eine inhalative Budesonid Behandlung umgestellt werden, für eine beträchtliche Zeit ein erhöhtes Risiko für eine beeinträchtigte Nebennierenfunktion haben. In solchen Fällen ist die HPA-Achsen-Funktion regelmäßig zu kontrollieren.

Während des Umstieges von der oralen Therapie auf Symbicort ist generell eine reduzierte systemische Steroidaktivität feststellbar, wodurch es zu allergischen oder arthritischen Symptomen wie Rhinitis, Ekzemen sowie Muskel- und Gelenkschmerzen kommen kann. Diese Symptome sollten spezifisch behandelt werden. Im Allgemeinen ist in seltenen Fällen ein ungenügender Glucocorticosteroid-Effekt zu

erwarten, wenn Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten sollten. In solchen Fällen ist manchmal eine vorübergehende Erhöhung der oralen Glucocorticoid-Dosis erforderlich.

Hilfsstoffe

Symbicort Turbohaler beinhaltet Lactose-Monohydrat (< 1 mg/Inhalation). Diese Menge verursacht bei Patienten mit Lactoseintoleranz für gewöhnlich keine Probleme. Lactose enthält geringe Mengen von Milchprotein, das allergische Reaktionen verursachen kann.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Behandlung mit Itraconazol, Ritonavir oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Zeitraum zwischen der Anwendung der miteinander wechselwirkenden Arzneimittel so lang wie möglich sein.

Vorsicht bei besonderen Erkrankungen

Symbicort ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Diabetes mellitus, unbehandelter Hypokalämie, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, idiopathischer subvalvulärer Aortenstenose, stark erhöhtem Blutdruck, Aneurysma oder anderen schweren kardiovaskulären Störungen, wie ischämische Herzkrankheit, Tachyarrhythmie oder schwere Herzinsuffizienz.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit verlängertem QTc - Intervall. Formoterol selbst kann eine Verlängerung des QTc - Intervalls induzieren.

Hohe Dosen von β_2 -Adrenozeptor-Agonisten können zu einer potentiell schweren Hypokalämie führen. Die gleichzeitige Behandlung mit β_2 -Adrenozeptor-Agonisten und Arzneimitteln, die eine Hypokalämie induzieren oder eine hypokalämische Wirkung potenzieren können, z.B. Xanthin-Derivate, Steroide und Diuretika, könnte den möglichen hypokalämischen Effekt des β_2 -Adrenozeptor-Agonisten verstärken. Besondere Vorsicht wird empfohlen bei instabilem Asthma mit variabler Verwendung von Notfall-Bronchodilatoren, bei akutem schweren Asthma, da das damit verbundene Risiko durch eine Hypoxie erhöht werden kann, und unter anderen Bedingungen, wenn die Wahrscheinlichkeit für Hypokaliämie erhöht ist. Unter diesen Umständen wird empfohlen, den Serumkaliumspiegel zu überwachen.

Wie bei allen β_2 -Adrenozeptor-Agonisten werden bei diabetischen Patienten zusätzliche Blutzuckerkontrollen empfohlen.

Der Bedarf an inhalativen Corticosteroiden und deren Dosierung sollten bei Patienten mit aktiver oder inaktiver Lungentuberkulose und Pilz- und Virusinfektionen der Atemwege neu bewertet werden.

Systemische Wirkungen

Inhalative Glucocorticoide können systemische Wirkungen haben, besonders bei Verschreibung hoher Dosen über einen längeren Zeitraum. Diese Wirkungen treten bei Inhalationsbehandlungen seltener auf als mit oralen Corticosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen können Cushing-Syndrom, Cushingoide Symptome, Unterfunktion der Nebenniere, Verzögerung des Größenwachstums bei Kindern und Jugendlichen, Verringerung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom und seltener eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche und das Verhalten einschließlich Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Nervosität, Depression oder Aggression (vor allem bei Kindern) sein (siehe Abschnitt 4.8).

Potentielle Effekte auf die Knochendichte sollten, insbesondere bei Patienten, die hohe Dosen über einen längeren Zeitraum erhalten und gleichzeitig Risikofaktoren für Osteoporose aufweisen, in Erwägung gezogen werden. Langzeitstudien mit inhalativem Budesonid haben bei Kindern mit Tagesdosen von

durchschnittlich 400 Mikrogramm (bemessene Dosis) oder bei Erwachsenen mit Tagesdosen von 800 Mikrogramm (bemessene Dosis) keine signifikanten Auswirkungen auf die mineralische Knochendichte gezeigt. Es sind keine Informationen bezüglich der Wirkung von Symbicort bei höheren Dosen verfügbar.

Sehstörungen können bei systemischer und topischer Anwendung von Cortikosteroiden berichtet werden. 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 Cortikosteroiden berichtet.

Nebennierenfunktion

Die Behandlung mit zusätzlichen systemischen Steroiden oder inhalativem Budesonid sollte nicht plötzlich abgebrochen werden.

Längere Behandlungsphasen mit hohen Dosen von inhalativen Corticosteroiden, besonders mit höheren Dosierungen als empfohlen, können ebenfalls zu einer klinisch signifikanten Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion führen. Während Stressperioden, wie schweren Infektionen oder bei geplanten Operationen, sollte eine zusätzliche systemische Corticosteroidabdeckung in Erwägung gezogen werden. Eine plötzliche Reduktion der Steroiddosis kann zu einer akuten Störung der Nebennierenfunktion führen. Anzeichen und Symptome, die während einer akuten Störung der Nebennierenfunktion auftreten können, sind möglicherweise gering ausgeprägt, können aber Anorexie, abdominale Schmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Hypotonie und Hypoglykämie inkludieren.

Paradoxe Bronchospasmus

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann es zu einem paradoxen Bronchospasmus mit einer sofortigen Verstärkung der keuchenden Atmung und Kurzatmigkeit im Anschluss an die Anwendung kommen. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus beim Patienten auftritt, muss die Anwendung von Symbicort sofort abgebrochen werden; der Patient ist neu zu beurteilen und bei Bedarf ist eine alternative Therapie einzusetzen. Der paradoxe Bronchospasmus ist eine Reaktion auf den schnell wirkenden inhalativen Bronchodilatator und muss umgehend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die regelmäßige Kontrolle der Körpergröße der Kinder, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Cortikosteroiden behandelt werden, wird empfohlen. Im Fall einer Wachstumshemmung sollte die Therapie neu bewertet werden mit dem Ziel, die inhalative Corticosteroiddosis bis zur geringsten möglichen Dosierung zu reduzieren, bei der eine effektive Kontrolle des Asthmas möglich ist. Der Nutzen der Corticosteroidtherapie 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.

COPD-Patienten

Es gibt keine Studiendaten zu Symbicort forte Turbohaler bei COPD-Patienten mit sowohl einem FEV₁-Wert >50% vom Normwert vor Bronchodilatation als auch einem FEV₁-Wert <70% vom Normwert nach Bronchodilatation (siehe Abschnitt 5.1).

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden. Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden. Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Potente CYP3A4 Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und HIV Protease Inhibitoren) sind dafür bekannt, die Plasmaspiegel von Budesonid deutlich zu erhöhen, und die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte das Zeitintervall zwischen der Verabreichung von Inhibitor und Budesonid so lange wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Der potente CYP 3A4 Inhibitor Ketoconazol, 200 mg einmal täglich, erhöhte den Plasmaspiegel von gleichzeitig oral verabreichtem Budesonid (3 mg Einzeldosis) im Durchschnitt um das Sechsfache. Wurde Ketoconazol 12 Stunden nach Budesonid verabreicht, erhöhte sich die Konzentration im Durchschnitt nur um das Dreifache, was zeigt, dass die Trennung der Verabreichungszeiten die Erhöhung der Plasmaspiegel reduzieren kann. Wenige Daten über diese Interaktion für hochdosiertes inhalatives Budesonid zeigen, dass eine deutliche Erhöhung im Plasmaspiegel (im Durchschnitt um das Vierfache) auftreten kann, wenn Itraconazol, 200 mg einmal täglich, bei gleichzeitiger Anwendung mit inhalativem Budesonid (Einzeldosis 1000 Mikrogramm) verabreicht wird.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Betarezeptorenblocker können die Wirkung von Formoterol schwächen oder hemmen. Symbicort sollte daher nicht gemeinsam mit Betarezeptorenblockern (einschließlich Augentropfen) verabreicht 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 von ventrikulären Arrhythmien erhöhen.

Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die Verträglichkeit von β_2 -Sympathomimetika für das Herz beeinträchtigen.

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

Bei Patienten, die gleichzeitig mit halogenierten Kohlenwasserstoffen narkotisiert werden, ist das Risiko von Arrhythmien erhöht.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen beta-adrenergen oder anticholinergen Arzneimitteln kann einen potentiellen additiven bronchodilatierenden Effekt haben.

Hypokaliämie kann die Disposition gegenüber Arrhythmien bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, erhöhen.

Interaktionen von Budesonid und Formoterol mit anderen Arzneimitteln, die bei der Behandlung von Asthma angewendet werden, wurden nicht beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Symbicort oder die gleichzeitige Behandlung mit Formoterol und Budesonid sind keine klinischen Daten über die Anwendung bei schwangeren Frauen verfügbar. Embryofetale Entwicklungsstudien an Ratten erbrachten keinen Nachweis zusätzlicher Effekte durch die Kombination der beiden Wirkstoffe.

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 bei der Anwendung von inhalativem Budesonid. In Tierstudien haben Glucocorticoide die Induktion von Missbildungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Dies ist bei Anwendung der empfohlenen Dosen für den Menschen wahrscheinlich nicht relevant.

Tierstudien haben auch gezeigt, dass ein Überschuss an Glucocorticoiden vor der Geburt an einer Risikoerhöhung für intrauterine Wachstumsverzögerung, kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter und dauerhafte Veränderungen der Glucocorticoidrezeptor-Dichte, des Neurotransmitter-Turnovers und des Verhaltens, und zwar bei Exposition unter dem teratogenen Dosisbereich, beteiligt ist.

Während einer Schwangerschaft sollte Symbicort nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die potentiellen Risiken überwiegt. Es ist die niedrigste Dosis anzuwenden, die zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Kontrolle der Asthmasymptome erforderlich ist.

Stillzeit

Budesonid wird in die menschliche Muttermilch abgegeben. In therapeutischen Dosen sind aber keine Auswirkungen für das gestillte Kind zu erwarten. Es ist nicht bekannt, ob Formoterol beim Menschen in die Muttermilch gelangt. Bei Ratten wurden geringe Mengen an Formoterol in der Muttermilch gefunden. Die Verabreichung von Symbicort an eine stillende Mutter ist nur dann zu erwägen, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als ein mögliches Risiko für das Kind.

Fertilität

Es sind keine Daten bezüglich der potentiellen Effekte von Budesonid auf die Fertilität verfügbar. Reproduktionsstudien an Tieren mit Formoterol zeigten eine geringfügig reduzierte Fertilität bei männlichen Ratten unter hohen systemischen Expositionen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Symbicort hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Da Symbicort Turbohaler sowohl Budesonid als auch Formoterol enthält, können die gleichen Nebenwirkungen auftreten, die für diese Wirkstoffe dokumentiert sind. Es konnte kein Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen aufgrund der gleichzeitigen Anwendung der beiden Substanzen festgestellt werden. Die häufigsten substanzbezogenen Nebenwirkungen sind pharmakologisch erklärbare Nebenwirkungen einer Behandlung mit β_2 -Adrenozeptor-Agonisten wie Tremor und Palpitationen. Diese sind meist von leichter Natur und verschwinden üblicherweise innerhalb weniger Behandlungstage.

Nebenwirkungen, die mit Budesonid oder Formoterol in Verbindung gebracht wurden, wurden gemäß Systemorganklassen und Häufigkeit eingeteilt. Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Candida Infektionen im Oropharynx Pneumonie (bei COPD Patienten)
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Spontane und verzögerte Hypersensitivitätsreaktionen: z.B. Exanthem, Urtikaria, Pruritus, Dermatitis, Angioödem und anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten	Cushing-Syndrom, Unterfunktion der Nebenniere, Wachstumshemmung, Reduktion der mineralischen Knochendichte
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Hypokaliämie
	Sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Aggression, Ruhelosigkeit, Nervosität, Schlafstörungen
	Sehr selten	Depression, Verhaltensstörungen (vor allem bei Kindern)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz, Tremor
	Gelegentlich	Schwindel
	Sehr selten	Störungen des Geschmackssinns
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Katarakt, Glaukom
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Gelegentlich	Tachykardie
	Selten	Herzrhythmusstörungen: z.B. Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen
	Sehr selten	Angina pectoris, Verlängerung des QTc Intervalls
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Blutdruckschwankungen
Erkrankungen der Atemwege,	Häufig	leichte Irritation im Rachen, Husten, Dysphonie

des Brustraums und Mediastinums		einschließlich Heiserkeit
	Selten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Blutergüsse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelkrämpfe

Candida Infektionen im Oropharynx sind die Folge einer Wirkstoffablagerung. Die Patienten sind anzuhalten den Mund nach jeder Inhalation (Erhaltungstherapie) mit Wasser zu spülen, um das Risiko zu minimieren. Oropharyngeale Candida Infektionen sprechen üblicherweise auf topische Anti-Pilz Behandlungen an, ohne Notwendigkeit einer Unterbrechung der inhalativen Corticosteroidtherapie. Beim Auftreten einer oropharyngealen Candida Infektion, sollten die Patienten den Mund auch nach den Bedarfsinhalationen mit Wasser ausspülen.

Wie bei anderen Inhalationstherapien kann in sehr seltenen Fällen (weniger als 1 von 10.000 Patienten), ein paradoxer Bronchospasmus mit unmittelbarer Verschlechterung des Keuchens und Kurzatmigkeit nach Inhalation auftreten. Ein paradoxer Bronchospasmus ist die Reaktion auf einen schnell wirksamen Bronchodilatator und muss umgehend behandelt werden. Die Anwendung von Symbicort muss unterbrochen werden, der Patient ist neu zu beurteilen und der Einsatz einer Alternativtherapie ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Systemische Effekte von inhalativen Corticosteroiden können vor allem bei, über einen längeren Zeitraum verschriebenen, hohen Dosierungen auftreten. Diese Effekte treten im Vergleich zu oralen Corticosteroiden wesentlich seltener auf. Mögliche systemische Effekte inkludieren Cushing Syndrom, cushingoide Symptome, Nebennierenunterfunktion, Wachstumsretardierung bei Kindern und Jugendlichen, Reduktion der mineralischen Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen und eingeschränkte Fähigkeit der Stressbewältigung können ebenfalls auftreten. Die Effekte sind möglicherweise abhängig von der Dosierung, Expositionszeit, gleichzeitiger und vorangegangener Steroidexposition und individueller Sensibilität.

Die Behandlung mit β_2 -Adrenozeptor-Agonisten kann zu einem Anstieg der Blutkonzentration 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 Corticosteroiden behandelt werden, wird empfohlen (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH

4.9 Überdosierung

Überdosierung mit Formoterol führt voraussichtlich zu Wirkungen, die für β_2 -Adrenozeptor-Agonisten typisch sind: Tremor, Kopfschmerz, Palpitationen. In Einzelfällen wurde von Symptomen wie Tachykardie, Hyperglykämie, Hypokalämie, verlängertes QTc-Intervall, Arrhythmie, Übelkeit und Erbrechen berichtet. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist angezeigt. Eine im Verlauf von drei Stunden an Patienten mit akuter Bronchialobstruktion verabreichte Dosis von 90 Mikrogramm führte zu keinen Verträglichkeitsproblemen.

Bei einer akuten Überdosierung von Budesonid sind selbst in hohen Dosen voraussichtlich keine klinischen Probleme zu erwarten. Bei chronischer Anwendung überhöhter Dosen können systemische Glucocorticoidwirkungen wie Hyperkortizismus und eine Suppression der Nebennieren auftreten.

Falls die Symbicort-Therapie aufgrund einer Überdosierung des Bestandteils Formoterol abgebrochen werden muss, muss die Versorgung mit einer geeigneten inhalativen Corticosteroidtherapie in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympathomimetika und andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen

ATC-Code: R03AK07

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Symbicort enthält Formoterol und Budesonid, die verschiedene Wirkmechanismen haben und additive Wirkungen hinsichtlich einer Reduktion von Asthmaexazerbationen zeigen. Der Wirkmechanismus der beiden Substanzen wird wie folgt beschrieben.

Budesonid

Budesonid ist ein Glucocorticosteroid, das bei Inhalation eine dosisabhängige entzündungshemmende Wirkung in den Atemwegen entfaltet, was sich in einer Verringerung der Symptome und der Asthma-Exazerbationen äußert. Inhaliertes Budesonid hat weniger schwere Nebenwirkungen als systemisch verabreichte Corticosteroide. Der genaue Mechanismus, der für die entzündungshemmende Wirkung von Glucocorticosteroiden verantwortlich ist, ist nicht bekannt.

Formoterol

Formoterol ist ein selektiver β_2 -Adrenozeptor-Agonist, welcher bei Inhalation bei Patienten mit reversibler Atemwegsobstruktion 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 Wirkung hält nach einer Einzeldosis mindestens 12 Stunden an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Asthma

Klinische Studien an Erwachsenen haben gezeigt, dass der Zusatz von Formoterol zu Budesonid die Asthmasymptome und die Lungenfunktion verbesserte und zu einer Reduktion der Exazerbationen führte.

In zwei 12-wöchigen Studien war die Wirkung von Budesonid/Formoterol auf die Lungenfunktion gleich gut wie jene einer freien Kombination von Budesonid und Formoterol und übertraf jene von Budesonid alleine. Alle Behandlungsarme verwendeten einen kurzwirksamen β_2 -Adrenozeptor-Agonisten bei Bedarf. Es gab keinen Hinweis auf ein Nachlassen der antiasthmatischen Wirkung im Laufe der Zeit.

Es wurden zwei 12-wöchige pädiatrische Studien an 265 Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren durchgeführt. Hierbei erhielten die Kinder eine Erhaltungsdosis von Budesonid/Formoterol (2 Inhalationen zu 80 Mikrogramm/ 4,5 Mikrogramm/ Inhalation zweimal täglich) und einen kurzwirksamen β_2 -Adrenozeptor-Agonisten bei Bedarf. In beiden Studien zeigte sich eine Verbesserung der Lungenfunktion und eine gute Verträglichkeit im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit einer entsprechenden Budesoniddosis.

COPD

In zwei zwölfmonatigen Studien wurden die Wirkung auf Lungenfunktion und Exazerbationsrate (definiert als orale Steroidzyklen und/oder Antibiotikazyklen und/oder Hospitalisierung) bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD untersucht. Die Einschlusskriterien für beide Studien war ein FEV₁-Wert <50% vom Normwert vor Bronchodilatation. Der mediane FEV₁-Wert zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie betrug nach Bronchodilatation 42% vom Normwert.

Die mittlere Zahl der Exazerbationen pro Jahr (wie oben definiert) war mit Budesonid/Formoterol im Vergleich zur Behandlung mit Formoterol allein oder mit Placebo signifikant herabgesetzt (mittlere Rate 1,4 verglichen mit 1,8-1,9 in der Placebo- bzw. Formoterol – Gruppe). Die mittlere Anzahl von Tagen mit Gabe von oralen Corticosteroiden pro Patient war während der 12 Monate etwas geringer in der Budesonid/Formoterol -Gruppe (7-8 Tage/Patient/Jahr verglichen mit 11-12 bzw. 9-12 Tagen in der Placebo und der Formoterol-Gruppe). Hinsichtlich Änderungen in den Lungenfunktionsparametern wie FEV₁ zeigte Budesonid/Formoterol keine Überlegenheit gegenüber der alleinigen Behandlung mit Formoterol.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die fixe Dosiskombination von Budesonid und Formoterol und die entsprechenden Monoprodukte sind hinsichtlich der systemischen Exposition von Budesonid bzw. Formoterol bioäquivalent. Trotzdem wurde eine geringe Zunahme der Cortisol-suppression nach Verabreichung der fixen Dosiskombination im Vergleich zu den Monoprodukten beobachtet. Dieser Unterschied dürfte jedoch keine Auswirkung auf die klinische Sicherheit haben.

Es gab keinen Beweis für pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Budesonid und Formoterol.

Pharmakokinetische Parameter der betreffenden Substanzen nach Verabreichung von Budesonid und Formoterol als Monoprodukte oder in Form der fixen Dosiskombination waren vergleichbar. Nach Verabreichung der fixen Kombination war die AUC von Budesonid leicht erhöht, die Resorptionsrate rascher und die maximale Plasmakonzentration höher. Die maximale Plasmakonzentration von Formoterol war nach Verabreichung der fixen Kombination vergleichbar. Inhaliertes Budesonid wird rasch resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 30 Minuten erreicht. Die mittlere Lungengängigkeit von Budesonid nach Inhalation via Pulverinhalator betrug in Studien 32% bis

44% der freigesetzten Dosis. Die systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 49% der freigesetzten Dosis. Bei Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren liegt die Lungengängigkeit bei gleicher Dosis im gleichen Bereich wie bei Erwachsenen. Die sich daraus ergebenden Plasmakonzentrationen wurden nicht bestimmt.

Inhaliertes Formoterol wird rasch resorbiert und die höchste Plasmakonzentration wird innerhalb von 10 Minuten nach Inhalation erreicht. In Studien betrug nach Inhalation via Pulverinhalator die mittlere Lungengängigkeit von Formoterol 28% bis 49% der freigesetzten Dosis. Die systemische Verfügbarkeit betrug ca. 61% der freigesetzten Dosis.

Verteilung und Biotransformation

Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt etwa 50%, und die von Budesonid 90%. Das Verteilungsvolumen von Formoterol liegt bei 4 l/kg und von Budesonid bei 3 l/kg. Formoterol wird mittels Konjugation inaktiviert (es werden aktive O-demethylierte und deformylierte Metaboliten gebildet, jedoch hauptsächlich in Form inaktivierter Konjugate). Budesonid unterliegt einer weitgehenden (ca. 90%igen) Biotransformation in der Leber (first pass) zu Metaboliten mit geringer Glucocorticoidaktivität. Die Glucocorticoidaktivität der Hauptmetaboliten, 6-beta-Hydroxybudesonid und 16-alpha-Hydroxyprednisolon, ist geringer als 1% derer von Budesonid. Es gibt keine Hinweise auf metabolische Wechselwirkungen oder Verdrängungsreaktionen zwischen Formoterol und Budesonid.

Elimination

Der Hauptteil einer Formoterol-Dosis wird durch den Lebermetabolismus umgewandelt und dann über die Nieren eliminiert. Nach Inhalation werden 8% bis 13% der freigesetzten Formoterol-Dosis unverändert über den Urin ausgeschieden. Formoterol hat eine hohe systemische Clearance (ca. 1,4 l/min) und die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 17 Stunden.

Budesonid wird über einen hauptsächlich durch das Enzym CYP3A4 katalysierten Metabolismus eliminiert. Die Metaboliten von Budesonid werden als solche oder in konjugierter Form hauptsächlich über die Nieren eliminiert. Im Urin wurde eine vernachlässigbar geringe Menge an unverändertem Budesonid gefunden. Budesonid hat eine hohe systemische Clearance (ca. 1,2 l/min) und die Plasmaeliminationshalbwertszeit nach i.v.-Verabreichung beträgt durchschnittlich 4 Stunden.

Die Pharmakokinetik von Budesonid oder Formoterol bei Kindern und Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist unbekannt. Bei Patienten mit Lebererkrankung könnte die Exposition von Budesonid und Formoterol erhöht sein.

Linearität/Nicht-Linearität

Die systemische Exposition für Budesonid und Formoterol korreliert linear mit der verabreichten Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Tierstudien 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 Reproduktionsstudien mit Tieren haben Corticosteroide wie Budesonid zu Missbildungen (Gaumenspalte, Skelettmissbildungen) geführt. Diese experimentellen Tierstudien scheinen jedoch bei den für den Menschen empfohlenen Dosierungen nicht relevant zu sein. Tierreproduktionsstudien mit Formoterol haben bei hoher systemischer Exposition eine etwas verringerte Fertilität bei männlichen Ratten und bei beträchtlich höherer systemischer Exposition als bei der klinischen Anwendung sowohl Implantationsverluste als auch verringerte frühe postnatale Überlebensraten und ein verringertes

Geburtsgewicht gezeigt. Diese experimentellen Tierstudien dürften jedoch für den Menschen nicht relevant sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (welches Milchproteine enthält).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Symbicort Turbohaler ist ein durch die inspiratorische Strömung (flow) angetriebener Mehrfachdosen-Pulverinhalator. Der Inhalator ist weiß mit einem roten Drehgriff und besteht aus verschiedenen Plastikmaterialien (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). In jeder Faltschachtel befinden sich 1, 2, 3, 10 oder 18 Turbohaler. Jeder Inhalator beinhaltet 60 Inhalationen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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.: 1-24739

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig; wiederholte Abgabe verboten.

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

1 Turbohaler zu 60 Inhalationen.