

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede über das Mundstück abgegebene Dosis (Inhalation) enthält: 160 Mikrogramm Budesonid/Inhalation und 4,5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat/Inhalation.

Dies entspricht einer abgemessenen Menge von 200 Mikrogramm Budesonid/Inhalation und 6 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

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Symbicort ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit COPD, die ein forciertes expiratorisches Einsekunden-Volumen (FEV₁) < 70 % des Normwertes (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen, trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatoren (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: Zur Inhalation.

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 eine erhöhte Exposition 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 zum richtigen Gebrauch des Symbicort Inhalators

Nach Betätigung des Symbicort Inhalators wird ein gewisses Volumen an Suspension mit hoher Geschwindigkeit aus dem Behältnis 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 Dosieraerosol 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 packten Anweisungen 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;
- 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

Den Patienten muss geraten werden, ihren zusätzlichen Notfall-Inhalator jederzeit griffbereit zu haben.

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.

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

Verschlechterung der Krankheit

Sollten die Patienten die Behandlung als nicht wirksam empfinden, muss ärztlicher Rat eingeholt werden. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der COPD-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.

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 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 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 Arzneispezialitäten

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.

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. 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 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

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, Bewusstseinstörung, 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).

COPD-Patienten

Es sind keine klinischen Studiendaten vorhanden zur Anwendung von Symbicort bei COPD-Patienten mit sowohl einem FEV₁-Wert > 50 % des Normwertes (vor Bronchodilatation) als auch einem FEV₁-Wert < 70 % des Normwertes (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 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).

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 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 anticholinergischer 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

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.

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, Pneumonie
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-Intervalls
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Blutdruckschwankungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Leichte Reizung des Rachens, Husten, Dysphonie 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.

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 inhalierten 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.

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 COPD-Exazerbationen zeigen.

Budesonid

Budesonid ist ein Glukokortikosteroid, das, bei inhalativer Anwendung eine dosisabhängige entzündungshemmende Wirkung in den Atemwegen hat. Hieraus resultieren eine Verminderung der Symptome und eine geringere Anzahl von COPD-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 Wirksamkeit und Sicherheit von Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm/Inhalation Druckgasinhalation, Suspension in Bezug auf die symptomatische Behandlung von Patienten mit COPD wurde 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.

In den primären Endpunkten wurden der FEV₁-Wert vor der Dosierung und der FEV₁-Wert eine Stunde nach der Dosierung (Studien 001 und 002) sowie COPD-Exazerbationen (Studie 003) beurteilt. Von den in den drei Studien insgesamt 4.887 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 FEV₁ < 50 % des Normwertes vor Bronchodilatation. Der Medianwert des FEV₁ nach Bronchodilatation betrug bei Einschluss in die Studien 39 % des Normwertes.

In den Studien 001 und 002 zeigte sich eine Überlegenheit von Symbicort 160 Mikrogramm /4,5 Mikrogramm im Vergleich zu Placebo hinsichtlich FEV₁ nach der Dosierung (durchschnittliche Steigerung um 180 ml bzw. 170 ml) und FEV₁ vor der Dosierung (ausgehend vom Talwert, durchschnittliche Steigerung um 90 ml bzw. 80 ml).

In den Studien 001 und 002 war Symbicort 160 Mikrogramm /4,5 Mikrogramm auch Formoterol überlegen hinsichtlich FEV₁ nach der Dosierung (durchschnittliche Steigerung um 30 ml bzw. 40 ml) und FEV₁ vor der Dosierung (ausgehend vom Talwert, durchschnittliche Steigerung um 40 ml bzw. 40 ml).

In der 12-Monats-Studie (001) führte Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Reduktion schwerer 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 der Bedarfsmedikation sowie nächtliches Aufwachen und es verbesserte die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des Gesamtscores des St. George's Respiratory Questionnaire) im Vergleich zu Placebo.

Aufeinanderfolgende FEV₁-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 FEV₁) betrug 5 Minuten bei Patienten, die Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm erhielten. Die maximale Verbesserung des FEV₁ 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 einer statistisch signifikanten Reduktion schwerer Exazerbationen im Vergleich zu Formoterol, wobei sich die Anzahl an Exazerbationen um 35 % verminderte (p<0,001) und 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 sowie 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/Inhalation Druckgasinhalation, Suspension (2 oder 4 Inhalationen 2-mal täglich) über die Dauer von 5 Tagen bei gesunden Probanden erhöhte sich die Plasmakonzentration von Budesonid 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 Einfachgabe wurden 12 Inhalationen mit Symbicort 80 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm/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 Einfachgabe wurden 8 Inhalationen mit Symbicort 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm/Inhalation Druckgasinhalation, Suspension (Gesamtdosis 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 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 Dosieraerosol 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 Dosieraerosol 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. Tierreproduktionsstudien 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.

Präklinische Daten zum FCKW-freien Treibmittel HFA-227 lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, zu kanzerogenem Potential sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Apafluran (HFA-227)
Povidon
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

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 120 Inhalationen von Budesonid/Formoterolfumarat-Dihydrat 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 Österreich GmbH
1120 Wien
Österreich
Tel.: (+43 1) 711 31 - 0
E-Mail: info.at@astrazeneca.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 136689

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.04.2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03.03.2021

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig; wiederholte Abgabe verboten.