

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trixeo Aerosphere® 5 Mikrogramm/14,4 Mikrogramm/160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß (über das Mundstück abgegebene Dosis) enthält 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.), 18 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph. Eur.), entsprechend 14,4 Mikrogramm Glycopyrronium, und 160 Mikrogramm Budesonid.

Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 5,3 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.), 19,1 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph. Eur.), entsprechend 15,3 Mikrogramm Glycopyrronium, und 170 Mikrogramm Budesonid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

Weißer Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trixeo Aerosphere ist angezeigt zur Erhaltungstherapie bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem mitteldosierten inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene und maximale Dosis beträgt zwei Sprühstöße 2-mal täglich (zwei Sprühstöße am Morgen und zwei Sprühstöße am Abend).

Die Patienten sollten angewiesen werden, Trixeo Aerosphere jeden Tag anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome haben.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Dieses Arzneimittel kann bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörung in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Ebenfalls kann es bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz in der empfohlenen Dosierung angewendet werden, sofern der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Dieses Arzneimittel kann bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Ebenfalls kann es bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung in der empfohlenen Dosierung angewendet werden, sofern der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bei der Behandlung von jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trixeo Aerosphere bei Kindern unter 12 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Hinweise zur Anwendung

Um eine korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, ist der Patient durch einen Arzt oder durch medizinisches Fachpersonal in den richtigen Gebrauch des Inhalators einzuweisen. Die Inhalationstechnik des Patienten sollte regelmäßig überprüft werden. Der Patient ist darauf hinzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die enthaltenen Hinweise zur Anwendung zu befolgen.

Es ist wichtig, den Patienten anzuweisen:

- den Inhalator nicht zu verwenden, wenn das Trockenmittel, das sich im Folienbeutel befindet, aus seiner Verpackung ausgetreten ist. Um die besten Ergebnisse zu erzielen, sollte der Inhalator vor der Anwendung Raumtemperatur haben.
- den Inhalator funktionsbereit zu machen, indem er ihn gut schüttelt und vor der erstmaligen Anwendung vier Sprühstöße in die Luft abgibt oder zwei Sprühstöße, wenn der Inhalator länger als sieben Tage nicht mehr benutzt wurde, nach der wöchentlichen Reinigung oder wenn dieser fallen gelassen wurde.
- den Mund nach der Inhalation mit Wasser auszuspülen, um das Risiko einer oropharyngealen Candida-Infektion zu vermindern. Die Flüssigkeit darf nicht geschluckt werden.

Bei der Betätigung von Trixeo Aerosphere wird Suspension aus dem Druckbehälter ausgestoßen. Wenn der Patient während der Betätigung des Inhalators durch das Mundstück inhaliert, gelangen die Wirkstoffe über die eingeatmete Luft in die Atemwege.

Patienten, die Schwierigkeiten haben, das Auslösen der Inhalation mit dem Einatmen zu koordinieren, können Trixeo Aerosphere mit einem Spacer (Inhalationshilfe) anwenden, um die richtige Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen. Trixeo Aerosphere kann mit einem Spacer, einschließlich dem *Aerochamber Plus Flow-Vu* Spacer, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht zur Akuttherapie

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Behandlung akuter Episoden von Bronchospasmen, d. h. als Notfalltherapie, indiziert.

Paradoxe Bronchospasmus

Nach der Anwendung von Formoterol/Glycopyrronium/Budesonid kann es zu einem paradoxen Bronchospasmus mit plötzlichen pfeifenden Atemgeräuschen und Atemnot kommen, der lebensbedrohlich sein kann. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, ist die Behandlung mit diesem Arzneimittel umgehend abubrechen. Der Patient sollte ärztlich untersucht und es sollte gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Verschlechterung der Erkrankung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht plötzlich abzusetzen. Wenn ein Patient die Behandlung für unwirksam hält, sollte er die Therapie fortführen und ärztlichen Rat einholen. Eine vermehrte Anwendung von kurzwirksamen Bronchodilatoren (*Reliever*) lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen und erfordert eine Neubewertung der Therapie. Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung der Asthma-Symptome ist potenziell lebensbedrohlich und der Patient muss umgehend ärztlich untersucht werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Kardiovaskuläre Wirkungen, wie kardiale Arrhythmien, z. B. Vorhofflimmern und Tachykardie, können nach Anwendung von Muskarinrezeptor-Antagonisten und Sympathomimetika, einschließlich Glycopyrronium und Formoterol, auftreten. Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit einer klinisch signifikanten, unkontrollierten und schweren Herz-Kreislauf-Erkrankung, wie z. B. instabiler ischämischer Herzerkrankung, akutem Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Arrhythmien und schwerer Herzinsuffizienz, mit Vorsicht angewendet werden.

Vorsicht ist auch geboten, wenn Patienten mit bekannter oder vermuteter, angeborener oder arzneimittelinduzierter Verlängerung des QTc-Intervalls (QTc > 450 Millisekunden bei Männern oder > 470 Millisekunden bei Frauen) behandelt werden.

Systemische Nebenwirkungen von Kortikosteroiden

Systemische Nebenwirkungen können bei der inhalativen Anwendung von jedem Kortikosteroid auftreten, insbesondere wenn es in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verordnet wird. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Wirkungen ist bei inhalativer Anwendung jedoch deutlich geringer als bei oral angewendeten Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen umfassen das Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, Funktionsminderung der Nebennierenrinde, verringerte Knochendichte, Katarakt und Glaukom. Insbesondere bei Patienten, die mit hohen Dosen über einen längeren Zeitraum behandelt werden und bei denen gleichzeitig Risikofaktoren für Osteoporose bestehen, sollten mögliche Wirkungen auf

die Knochendichte in Betracht gezogen werden.

Sehstörungen

Sehstörungen können sowohl bei der systemischen als auch bei der topischen Anwendung von Kortikosteroiden auftreten. Wenn ein Patient Symptome wie verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen zeigt, sollte eine Überweisung an einen Augenarzt in Betracht gezogen werden, damit mögliche Ursachen wie Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen wie eine *Chorioretinopathia centralis serosa* (CCS), die nach der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden gemeldet wurden, untersucht werden können (siehe Abschnitt 4.8).

Umstellung von einer oralen Behandlung auf die Inhalationsbehandlung

Bei Patienten, die von einer Behandlung mit oralen Steroiden umgestellt werden, ist besondere Vorsicht geboten, da bei diesen weiterhin für einen erheblichen Zeitraum ein Risiko für eine eingeschränkte Nebennierenrindenfunktion besteht. Bei Patienten, die mit hochdosierten Kortikosteroiden oder über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikosteroiden in der höchsten empfohlenen Dosis behandelt wurden, kann dieses Risiko ebenfalls bestehen. Wenn diese Patienten starkem Stress ausgesetzt werden, können Anzeichen und Symptome von Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten. In Phasen erhöhter Stressbelastung oder bei geplanten Operationen sollte eine zusätzliche Gabe systemischer Kortikosteroide in Betracht gezogen werden.

Hypokaliämie

Potenzielle schwere Hypokaliämien können aus der Therapie mit Beta2-Adrenozeptoragonisten resultieren. Diese haben das Potenzial, sich nachteilig auf das Herz-Kreislauf-System auszuwirken. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit schwerem Asthma geboten, da dieser Effekt durch eine Hypoxie verstärkt sein kann. Eine Hypokaliämie kann ebenfalls verstärkt werden bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die Hypokaliämien induzieren können, wie Xanthin-Derivate, Steroide und Diuretika (siehe Abschnitt 4.5).

Hyperglykämie

Eine Inhalation hoher Dosen von Beta2-Adrenozeptoragonisten kann zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führen. Deshalb sollten Blutzuckermessungen entsprechend den etablierten Richtlinien für Patienten mit Diabetes während der Behandlung durchgeführt werden.

Begleiterkrankungen

Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Anticholinerge Wirkung

Aufgrund seiner anticholinergen Wirkung sollte dieses Arzneimittel bei Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie, Harnverhalt oder Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms unterrichtet und darüber informiert werden, nach Auftreten von An-

zeichen oder Symptomen das Arzneimittel nicht weiter anzuwenden und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

Die gleichzeitige Anwendung dieses Arzneimittels mit anderen anticholinergen Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörung

Da Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sollten Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), einschließlich solcher mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz, nur dann mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung sollte dieses Arzneimittel nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Diese Patienten sollten auf potenzielle Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden, regelmäßig zu kontrollieren. Bei einer Wachstumsverlangsamung sollte die Therapie überprüft werden mit dem Ziel, die Dosis des inhalativen Kortikosteroids nach Möglichkeit auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, mit der eine wirksame Asthmakontrolle aufrechterhalten werden kann. Die Vorteile der Kortikosteroid-Therapie sind gegen die möglichen Risiken einer Wachstumshemmung sorgfältig abzuwägen. Darüber hinaus sollte in Betracht gezogen werden, den Patienten an einen pädiatrischen Pneumologen zu überweisen.

Begrenzte Daten aus Langzeitstudien deuten darauf hin, dass die meisten Kinder und Jugendlichen, die mit inhalativem Budesonid behandelt wurden, letztendlich ihre erwachsene Zielgröße erreichen werden. Es wurde jedoch eine anfangs geringe, aber vorübergehende Verringerung des Wachstums (etwa 1 cm) beobachtet. Dies tritt in der Regel innerhalb des ersten Behandlungsjahres auf.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Klinische Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen wurden mit diesem Arzneimittel nicht durchgeführt. Basierend auf *in-vitro*-Studien wird jedoch das Potenzial für metabolische Wechselwirkungen als gering eingestuft (siehe Abschnitt 5.2).

In therapeutisch relevanten Konzentrationen führt Formoterol zu keiner Hemmung von CYP450-Enzymen (siehe Abschnitt 5.2). In therapeutisch relevanten Konzentrationen führen Budesonid und Glycopyrronium zu keiner Hemmung oder Induktion von CYP450-Enzymen.

Der Metabolismus von Budesonid erfolgt in erster Linie über CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren, z. B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Proteasehemmern und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, erhöht voraussichtlich das Risiko für systemische Nebenwirkungen. Daher sollte sie vermieden werden, es sei denn, der zu erwartende Nutzen überwiegt das Risiko von systemischen Nebenwirkungen der Kortikosteroide, auf welche die Patienten überwacht werden sollten. Bei kurzzeitiger Anwendung (1–2 Wochen) ist dies von begrenzter klinischer Bedeutung.

Begrenzte Daten zu dieser Wechselwirkung in Bezug auf die Inhalation hoher Dosen von Budesonid weisen darauf hin, dass deutlich erhöhte Plasmaspiegel (durchschnittlich vierfach) auftreten können, wenn 200 mg Itraconazol einmal täglich gleichzeitig mit inhalativem Budesonid (Einzeldosis von 1000 Mikrogramm) angewendet werden.

Da Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, können Wechselwirkungen potenziell mit Arzneimitteln auftreten, die Einfluss auf die Mechanismen der renalen Exkretion haben. *In-vitro* ist Glycopyrronium ein Substrat der renalen Transporter OCT2 und MATE1/2K. Gleichzeitig angewendetes Cimetidin (ein Test-Inhibitor von OCT2 und MATE1) zeigte als Wirkung auf die Disposition von inhaliertem Glycopyrronium einen begrenzten Anstieg der systemischen Gesamtkonzentration (AUC_{0-24}) um 22 % und eine leichte Abnahme der renalen Clearance um 23 %.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Andere Anticholinergika und Sympathomimetika

Eine gleichzeitige Anwendung von diesem Arzneimittel und anderen Arzneimitteln, die Anticholinergika und/oder langwirksamen Beta2-Adrenozeptoragonisten enthalten, wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen, da diese die bekannten Nebenwirkungen von inhalativen Muskarinrezeptor-Antagonisten oder Beta2-Adrenozeptoragonisten möglicherweise verstärken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Die gleichzeitige Anwendung von anderen beta-adrenergen Arzneimitteln kann potenziell additive Effekte haben; daher ist Vorsicht geboten, wenn andere beta-adrenerge Arzneimittel zusammen mit Formoterol verordnet werden.

Arzneimittelinduzierte Hypokaliämie

Eine mögliche initiale Hypokaliämie kann durch eine gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, darunter Xanthin-Derivate, Steroide und nichtkaliumsparende Diuretika, verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Hypokaliämie kann die Disposition hinsichtlich Arrhythmien bei Patienten, die mit herzirksamen Glykosiden behandelt werden, verstärken.

Betablocker

Betablocker (einschließlich Augentropfen) können die Wirkung von Formoterol abschwächen oder aufheben. Eine gleichzeitige Anwendung von Betablackern sollte vermieden werden, es sei denn, der zu erwartende Nutzen überwiegt die potenziellen

Risiken. Wenn die Anwendung von Beta-blockern notwendig ist, sollten kardioselektive Betablocker bevorzugt werden.

Andere pharmakodynamische Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Antihistaminika, Monoaminoxidase-Inhibitoren, trizyklischen Antidepressiva und Phenothiazinen kann das QT-Intervall verlängern und das Risiko von ventrikulären Arrhythmien erhöhen. Darüber hinaus können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz von Beta2-Sympathomimetika beeinträchtigen.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Inhibitoren, einschließlich Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften wie Furazolidon und Procarbazin, kann blutdrucksteigernde Reaktionen auslösen.

Ein erhöhtes Risiko von Arrhythmien liegt bei gleichzeitiger Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Budesonid, Glycopyrronium und Formoterol bei Schwangeren vor.

Daten zur Anwendung von inhaliertem Budesonid bei mehr als 2 500 exponierten Schwangerschaften deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für teratogene Wirkungen im Zusammenhang mit Budesonid hin. Einzeldosis-Studien bei Menschen zeigten, dass sehr geringe Mengen von Glycopyrronium die Plazentaschranke passierten.

Es liegen keine Erfahrungen bzw. keine Hinweise auf Sicherheitsbedenken bezüglich der Anwendung des Treibgases Norfluran (HFA-134a) während der Schwangerschaft oder Stillzeit vor. Studien zur Wirkung von HFA-134a auf die reproduktive Funktion und die embryofetale Entwicklung bei Tieren zeigten jedoch keine klinisch relevanten nachteiligen Auswirkungen.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxikologie mit diesem Arzneimittel durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass Budesonid bei Ratten und Kaninchen eine embryofetale Toxizität induziert, ein Klasseneffekt der Glukokortikoide. Formoterol führte bei sehr hohen Dosen/systemischen Expositionsspiegeln zu Implantationsverlusten sowie zu Verminderungen des Geburtsgewichts und des Überlebens in der frühen Postnatal-Phase, während Glycopyrronium keine signifikanten Wirkungen auf die Reproduktion hatte (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung dieses Arzneimittels bei schwangeren Frauen sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Eine klinische Pharmakologie-Studie hat gezeigt, dass inhaliertes Budesonid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Budesonid wurde jedoch nicht in den Blutproben gestillter Kinder nachgewiesen. Auf Grundlage

pharmakokinetischer Parameter wird die Plasmakonzentration im Kind auf weniger als 0,17 % der Plasmakonzentration der Mutter geschätzt. Daher werden keine Wirkungen von Budesonid auf gestillte Kinder erwartet, deren Mütter therapeutische Dosen dieses Arzneimittels erhalten. Es ist nicht bekannt, ob Glycopyrronium oder Formoterol in die Muttermilch übergehen. Für Ratten wurden Hinweise auf einen Übergang von Glycopyrronium und Formoterol in die Muttermilch berichtet.

Die Anwendung dieses Arzneimittels bei stillenden Frauen sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als jedes mögliche Risiko für den Säugling.

Fertilität

Studien an Ratten haben Beeinträchtigungen der Fertilität nur bei Dosisstufen gezeigt, die oberhalb der maximalen Humanexposition von Formoterol lagen (siehe Abschnitt 5.3). Budesonid und Glycopyrronium haben, einzeln verabreicht, keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität von Ratten verursacht. Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel die Fertilität beim Menschen beeinträchtigt, wenn es in der empfohlenen Dosis angewendet wird.

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

Triexo Aerosphere hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch sollte auf Schwindelgefühl als gelegentlich auftretende Nebenwirkung geachtet werden, wenn Fahrzeuge geführt oder Maschinen bedient werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil ist durch Klasseneffekte von Kortikosteroiden, Anticholinergika und Beta2-Adrenozeptoragonisten charakterisiert, die mit den einzelnen Bestandteilen der Kombination in Zusammenhang stehen. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Patienten mit Asthma waren Kopfschmerzen (2,2 %), Dysphonie (1,9 %) und Harnwegsinfektionen (1,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen basiert auf Erfahrungen aus klinischen Studien mit diesem Arzneimittel und auf Erfahrungen mit den Einzelwirkstoffen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Kinder und Jugendliche

Insgesamt wurden 128 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit unkontrolliertem Asthma in die zwei 24- bis 52-wöchigen Studien, KALOS und LOGOS, in allen Behandlungsgruppen eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen war ähnlich wie bei der gesamten Studienpopulation.

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-Ver-

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Systemorganklasse

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektionen Orale Candidose	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen Angioödem	Gelegentlich Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen	Anzeichen und Symptome systemischer glukokortikoidüblicher Wirkungen, z. B. Unterfunktion der Nebennierenrinde	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände Insomnie Depression Agitiertheit Unruhe Nervosität Verhaltensstörungen	Häufig Gelegentlich Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindelgefühl Tremor	Häufig Gelegentlich
Augenerkrankungen	Glaukom Katarakt Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
Herzerkrankungen	Palpitationen	Häufig
	Angina pectoris Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen) Tachykardie	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dysphonie Husten	Häufig
	Bronchospasmus Reizungen im Rachenraum	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
	Mundtrockenheit	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blutergüsse	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalt	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort	Brustschmerz	Gelegentlich

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu übersteigerten anticholinergen und/oder Beta2-adrenergen Anzeichen und Symptomen führen. Am häufigsten sind verschwommenes Sehen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Muskelkrampf, Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen und systolische Hypertonie. Wenn das Arzneimittel dauerhaft in überhöhten Dosen angewendet wird, können systemische Glukokortikoid-Wirkungen auftreten.

Es existiert keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit diesem Arzneimittel. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient unterstützend behandelt und bei Bedarf entsprechend überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Symptommetika in Kombination mit Anticholinergika inkl. Dreifachkombination mit Kortikosteroiden, ATC-Code: R03AL11

Wirkmechanismus

Trixeo Aerosphere enthält Budesonid, ein Glukokortikoid, und zwei Bronchodilatoren: den langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten Glycopyrronium (Anticholinergikum) und den langwirksamen Beta2-Adrenorezeptoragonisten Formoterol.

Budesonid ist ein Glukokortikoid, das nach der Inhalation schnell (innerhalb von Stunden) und dosisabhängig eine antientzündliche Wirkung in den Atemwegen hat.

Glycopyrronium ist ein langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist, der häufig als Anticholinergikum bezeichnet wird. Die hauptsächlichen Wirkorte für Anticholinergika sind die Muskarinrezeptoren der Atemwege. Es entfaltet seine pharmakologischen Wirkungen durch Hemmung des M₃-Rezeptors der glatten Muskulatur in den Atemwegen und führt so zur Bronchodilatation. Der Antagonismus ist kompetitiv und reversibel. Die Unterbindung der durch Methylcholin und Acetylcholin induzierten bronchokonstriktiven Wirkungen war dosisabhängig und hielt länger als 12 Stunden an.

Formoterol ist ein selektiver Beta2-Adrenorezeptoragonist, der bei Patienten mit reversibler Atemwegsobstruktion nach der Inhalation zu einer schnellen und langanhaltenden Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur führt. Die bronchodilatatorische Wirkung ist dosisabhängig, wobei die Wirkung innerhalb von 1–3 Minuten nach der Inhalation eintritt. Die Wirkung hält nach einer Einzeldosis mindestens 12 Stunden lang an.

Pharmakodynamische Effekte

In zwei Phase-III-Studien über einen Zeitraum von 24 bis 52 Wochen (KALOS und LOGOS) zeigten alle Behandlungsgruppen einen schnellen Wirkungseintritt, was sich an Verbesserungen der FEV₁ nach 5 Minuten an Tag 1 im Vergleich zur Baseline zeigte. Unter Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm betrug die mittlere Veränderung innerhalb der Gruppen gegenüber Baseline 161 ml (95 %-KI: 145, 177) und 180 ml (95 %-KI: 162, 197) in KALOS bzw. LOGOS.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trixeo Aerosphere wurde bei Patienten im Alter von

12 Jahren und älter mit unzureichend kontrolliertem Asthma in zwei randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudien, KALOS und LOGOS, untersucht.

KALOS und LOGOS waren zwei Studien über einen Zeitraum von 24 bis 52 Wochen (KALOS: 2 144 randomisiert und behandelt; 65 % weiblich, Durchschnittsalter 52 Jahre [Bereich: 12–80 Jahre], 24 % im Alter von 65 Jahren und älter; und LOGOS: 2 167 randomisiert und behandelt; 61 % weiblich, Durchschnittsalter 52 Jahre [Bereich: 12–80 Jahre], 19 % im Alter von 65 Jahren und älter), die vier Behandlungsarme umfassten, in denen die Behandlungen mit Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm, Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 Mikrogramm, Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid-Dosieraerosol (FOR/BUD MDI) 5/160 Mikrogramm und FOR/BUD MDI 4,5/160 Mikrogramm, jeweils zwei Inhalationen zweimal täglich, verglichen wurden. Vor der Randomisierung erhielten die Patienten in beiden Studien während der 4-wöchigen Run-in-Phase zweimal täglich zwei Inhalationen FOR/BUD MDI 5/160 Mikrogramm. Für FOR/BUD MDI 5/160 Mikrogramm wurde derselbe Inhalator und dieselbe proprietäre Delivery-Plattform wie für Trixeo Aerosphere verwendet.

Beide Studien wurden bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Asthma durchgeführt, die, trotz Behandlung mit einer mittleren oder hohen Dosis inhalativer Kortikosteroide (ICS) / einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) weiterhin Symptome aufwiesen und unzureichend kontrolliert waren, nachgewiesen durch einen ACQ7-Gesamtwert von $\geq 1,5$ (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ), und einer prä-bronchodilatatorischen FEV₁ < 80 % des vorhergesagten Normalwertes bei Patienten ≥ 18 Jahren oder von < 90 % des vorhergesagten Normalwertes bei Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren.

Patienten in der KALOS-Studie hatten eine mediane Asthmadauer von 16 Jahren (Bereich: 1–74), eine mittlere prä-bronchodilatatorische FEV₁ von 59 % des vorhergesagten Wertes bei Baseline (Standardabweichung [SD] 12 %) und einen mittleren ACQ-5-Score von 2,49 (SD 0,66) bei Baseline. Im Vorjahr hatten 33 % der Patienten 0 schwere Exazerbationen, 46 % der Patienten hatten 1 schwere Exazerbation und 21 % der Patienten hatten ≥ 2 schwere Exazerbationen. Zu Studienbeginn erhielten 57 % der Patienten eine mittlere ICS-Dosis in Kombination mit einem LABA, und 43 % der Patienten erhielten eine hohe ICS-Dosis in Kombination mit einem LABA.

Patienten in der LOGOS-Studie hatten eine mediane Asthmadauer von 15 Jahren (Bereich: 1–76), eine mittlere prä-bronchodilatatorische FEV₁ von 59 % des vorhergesagten Wertes bei Baseline (SD 13 %) und einen mittleren ACQ-5-Score von 2,49 (SD 0,66) bei Baseline. Im Vorjahr hatten 51 % der Patienten 0 schwere Exazerbationen, 40 % der Patienten hatten 1 schwere Exazerbation und 9 % der Patienten hatten ≥ 2 schwere Exazerbationen. Zu Studienbeginn erhielten 73 % der Patienten eine mittlere ICS-Dosis in Kombination mit einem LABA und

26 % der Patienten eine hohe ICS-Dosis in Kombination mit einem LABA.

In der kombinierten Studienpopulation von KALOS und LOGOS hatten 42 % der Patienten 0 schwere Exazerbationen, 43 % der Patienten hatten 1 schwere Exazerbation und 15 % der Patienten hatten ≥ 2 schwere Exazerbationen im Vorjahr. Zu Studienbeginn erhielten 65 % der Patienten eine mittlere ICS-Dosis in Kombination mit einem LABA und 34 % der Patienten erhielten eine hohe ICS-Dosis in Kombination mit einem LABA.

Der primäre Endpunkt in den einzelnen Studien, KALOS und LOGOS, war die Veränderung der morgendlichen *trough*-FEV₁ vor der Anwendung gegenüber Baseline über 24 Wochen unter Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm im Vergleich zu den gepoolten FOR/BUD-Behandlungsarmen.

Der primäre gepoolte Endpunkt basierend auf der kombinierten Analyse von KALOS und LOGOS war die Rate schwerer Asthma-Exazerbationen unter Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm im Vergleich zu den gepoolten FOR/BUD-Behandlungsarmen.

Der wichtige sekundäre Endpunkt in KALOS und LOGOS war die Veränderung der FEV₁ *area under the curve* von 0–3 Stunden (FEV₁ AUC_{0–3}) gegenüber Baseline über 24 Wochen unter Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm im Vergleich zu den gepoolten FOR/BUD-Behandlungsarmen.

Wirkungen auf die Lungenfunktion

Sowohl in KALOS als auch in LOGOS führte die Behandlung mit Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm im Vergleich zu den gepoolten FOR/BUD-Behandlungsarmen zu statistisch signifikanten Verbesserungen der Veränderung der morgendlichen *trough*-FEV₁ vor der Anwendung gegenüber Baseline und der Veränderung der FEV₁ AUC_{0–3} gegenüber Baseline über 24 Wochen (siehe Tabelle 2).

Siehe Tabelle 2

In der kombinierten Analyse von KALOS und LOGOS führte die 24-wöchige Behandlung mit Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm (N = 1 179) zu einem Anstieg der morgendlichen *trough*-FEV₁ vor der Anwendung um 166 ml gegenüber Baseline (LS mittlere Veränderung) im Vergleich zu 90 ml in den gepoolten FOR/BUD-Behandlungsarmen (Differenz: 76 ml, 95 %-KI: 57, 94). Ähnliche Verbesserungen zeigten sich bei der Veränderung der FEV₁ AUC_{0–3} gegenüber Baseline über 24 Wochen in der kombinierten Analyse von KALOS und LOGOS beim Vergleich von Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm zu den gepoolten FOR/BUD-Behandlungsarmen (Differenz: 90 ml, 95 %-KI: 72, 108). Die Verbesserungen der Lungenfunktion wurden über 52 Wochen beibehalten.

Wirkungen auf schwere Exazerbationen

Asthma-Exazerbationen wurden über den gesamten Behandlungszeitraum von 52 Wochen bewertet. Schwere Asthma-Exazerbationen wurden definiert als Verschlechterung der Asthmasymptome, die die Anwendung systemischer Kortikosteroide für mindestens 3 Tage, einen Besuch in der Notaufnahme oder einer Notfallambulanz mit systemi-

chem Kortikosteroid-Stoß oder eine stationäre Hospitalisierung erforderten und/oder tödlich verliefen.

In der kombinierten Analyse von KALOS und LOGOS führte die Behandlung mit Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm zu einer statistisch signifikanten Verringerung (14 %) der annualisierten Rate schwerer Asthma-Exazerbationen im Vergleich zu den gepool-

ten FOR/BUD-Behandlungsarmen (siehe Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

Asthmakontrolle und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Asthmakontrolle und die asthmabezogene Lebensqualität wurde in jeder Studie anhand des *Asthma Control Questionnaire*

Tabelle 2: Lungenfunktionsanalysen – KALOS UND LOGOS

	KALOS		LOGOS	
Behandlung ¹	Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 µg (N = 594)	Gepoolt FOR/BUD ² (N = 1 208)	Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 µg (N = 585)	Gepoolt FOR/BUD ² (N = 1 192)
Veränderung der morgendlichen <i>trough</i> -FEV ₁ (ml) vor der Anwendung gegenüber Baseline über 24 Wochen				
n	593	1 204	582	1 183
LS (<i>Least squares</i>) mittlere Veränderung	155	99	171	74
Differenz	56		97	
95 %-KI	(31, 82)		(70, 123)	
p-Wert	< 0,001 ³		< 0,001 ³	
Veränderung der FEV ₁ AUC ₀₋₃ (ml) gegenüber Baseline über 24 Wochen				
n	593	1 205	582	1 186
LS mittlere Veränderung	308	239	345	232
Differenz	69		112	
95 %-KI	(44, 94)		(87, 138)	
p-Wert	< 0,001 ³		< 0,001 ³	

¹ Angewendet als zwei Inhalationen zweimal täglich

² Gepoolt FOR/BUD MDI 5/160 Mikrogramm und FOR/BUD MDI 4,5/160 Mikrogramm

³ statistisch signifikant gemäß dem Verfahren zur Kontrolle von Typ-1-Fehlern

AUC_{0–3} = Fläche unter der Kurve von 0 bis 3 Stunden (*Area under the curve*, AUC); KI = Konfidenzintervall; FEV₁ = Einsekundenkapazität (*forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁); N = Anzahl der Teilnehmer in der Behandlungsgruppe; n = Anzahl der Teilnehmer mit keinen fehlenden Werten über 24 Wochen

Tabelle 3: Raten schwerer Exazerbationen – kombinierte Analyse von KALOS und LOGOS

	Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 µg (N = 1 179)	Gepoolt FOR/BUD ¹ (N = 2 400)
Gesamte Population		
Anzahl (%) Patienten mit mindestens einem Ereignis	398 (34 %)	914 (38 %)
Anzahl der Ereignisse	612	1 444
Adjustierte annualisierte Ereignisrate	0,54	0,63
Rate Ratio vs Komparator (95 %-KI)	0,86 (0,76; 0,97)	
p-Wert	0,012 ²	
Patienten mit ≥ 1 schwerer Exazerbation im Vorjahr	N = 665	N = 1 367
Anzahl (%) Patienten mit mindestens einem Ereignis	255 (38 %)	590 (43 %)
Anzahl der Ereignisse	419	976
Adjustierte annualisierte Ereignisrate	0,62	0,72
Rate Ratio vs Komparator (95 %-KI)	0,86 (0,74; 1,00)	
Patienten ohne schwere Exazerbation im Vorjahr	N = 514	N = 1 033
Anzahl (%) Patienten mit mindestens einem Ereignis	143 (28 %)	324 (31 %)
Anzahl der Ereignisse	193	468
Adjustierte annualisierte Ereignisrate	0,46	0,55
Rate Ratio vs Komparator (95 %-KI)	0,83 (0,68; 1,02)	

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Teilnehmer in der Behandlungsgruppe

¹ Gepoolt FOR/BUD MDI 5/160 Mikrogramm und FOR/BUD MDI 4,5/160 Mikrogramm

² statistisch signifikant gemäß dem Verfahren zur Kontrolle von Typ-1-Fehlern

(ACQ-5 und ACQ-7) und des *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ+12) bewertet.

In der kombinierten Analyse von KALOS und LOGOS zeigten alle Behandlungsgruppen Verbesserungen gegenüber Baseline in Bezug auf die Ergebnisse zur Symptomkontrolle und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie aus den Veränderungen der ACQ-7 und AQLQ+12-Werte hervorgeht. Der Anteil der Patienten, die über 24 Wochen die minimale klinisch relevante Differenz (*Minimal Clinically Important Difference*, MCID; $\geq 0,5$) im ACQ-7 erreichten, betrug 70 % für Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm im Vergleich zu 65 % für die gepoolten FOR/BUD-Behandlungsarme (Odds Ratio [OR] 1,26; 95 %-KI: 1,08; 1,47). Der Anteil der Patienten, die über 24 Wochen die MCID von $\geq 0,5$ im AQLQ+12 erreichten, betrug 58 % für Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm im Vergleich zu 57 % für die gepoolten FOR/BUD-Behandlungsarme (OR 1,10; 95 %-KI: 0,94; 1,29). Die Responder-Raten beim ACQ-5 (bestehend aus den 5 Fragen zu Symptomen aus dem ACQ-7) waren über 24 Wochen ähnlich wie die beim ACQ-7.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt wurden 128 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit unkontrolliertem Asthma in KALOS und LOGOS randomisiert und erhielten eine Behandlung mit zweimal täglich zwei Inhalationen Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm (N = 30) oder Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 Mikrogramm (N = 19) im Vergleich zu zweimal täglich zwei Inhalationen mit gepooltem FOR/BUD MDI 5/160 Mikrogramm und FOR/BUD MDI 4,5/160 Mikrogramm (N = 79).

In KALOS und LOGOS wendeten 72 % der Jugendlichen bei Baseline eine mittlere ICS-Dosis in Kombination mit einem LABA und 27 % der Jugendlichen eine hohe ICS-Dosis in Kombination mit einem LABA an. Die Veränderung der morgendlichen *trough*-FEV₁ vor Anwendung gegenüber Baseline über 24 Wochen betrug für Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm 344 ml gegenüber 289 ml für die gepoolten FOR/BUD-Behandlungsarme (Differenz 55 ml, 95 %-KI: -58; 169). Die Veränderung der FEV₁ AUC₀₋₃ gegenüber Baseline über 24 Wochen betrug für Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm 459 ml gegenüber 404 ml für die gepoolten FOR/BUD-Behandlungsarme (Differenz 56 ml, 95 %-KI: -51; 162). Bei Jugendlichen, die mit Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 Mikrogramm behandelt wurden, betrug die Rate schwerer Asthma-Exazerbationen 0,19 gegenüber 0,38 für die gepoolten FOR/BUD-Behandlungsarme (Rate Ratio 0,51; 95 %-KI: 0,18; 1,48). In der kombinierten Analyse von KALOS und LOGOS wurden insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen Jugendlichen und der gesamten Studienpopulation beobachtet.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trixeo Aerosphere eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Asthma gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Inhalation der Kombination aus Formoterol, Glycopyrronium und Budesonid wurde für jeden Wirkstoff eine ähnliche Pharmakokinetik beobachtet wie bei separater Anwendung der Einzelwirkstoffe.

Wirkung eines Spacers

Wenn gesunde Probanden dieses Arzneimittel mit dem Spacer *Aerochamber Plus Flow-Vu* anwendeten, erhöhte sich die systemische Gesamtexposition (gemessen mittels AUC_{0-∞}) gegenüber Budesonid und Glycopyrronium um 33 % bzw. 55 %, während die Exposition gegenüber Formoterol unverändert blieb. Bei gesunden Probanden mit guter Inhalationstechnik wurde die systemische Exposition durch Verwendung eines Spacers nicht erhöht.

Resorption

Budesonid

Nach Inhalation dieses Arzneimittels durch Asthma-Patienten betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) von Budesonid ungefähr 40 Minuten. Der *Steady State* wird nach ungefähr einem Tag nach wiederholter Anwendung dieses Arzneimittels erreicht und das Ausmaß der Exposition ist ungefähr 1,3-mal höher als nach der ersten Dosis.

Glycopyrronium

Nach Inhalation dieses Arzneimittels durch Asthma-Patienten betrug die T_{max} von Glycopyrronium ungefähr 6 Minuten. Der *Steady State* wird nach ungefähr 2,4 Tagen nach wiederholter Anwendung dieses Arzneimittels erreicht und das Ausmaß der Exposition ist ungefähr 2-mal höher als nach der ersten Dosis.

Formoterol

Nach Inhalation dieses Arzneimittels durch Asthma-Patienten betrug die T_{max} von Formoterol ungefähr 1,5 Stunden. Der *Steady State* wird nach ungefähr 2 Tagen nach wiederholter Anwendung dieses Arzneimittels erreicht und das Ausmaß der Exposition ist ungefähr 1,9-mal höher als nach der ersten Dosis.

Verteilung

Budesonid

Das geschätzte Verteilungsvolumen im *Steady State* für Budesonid beträgt gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse ungefähr 930 l. Die Plasmaproteinbindung von Budesonid beträgt etwa 90 %.

Glycopyrronium

Das geschätzte Verteilungsvolumen im *Steady State* für Glycopyrronium beträgt gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse ungefähr 5000 l. Im Konzentrationsbereich von 2–500 nmol/l lag die Plasmaproteinbindung von Glycopyrronium zwischen 43 % und 54 %.

Formoterol

Das geschätzte Verteilungsvolumen im *Steady State* für Formoterol beträgt gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse ungefähr 2700 l. Im Konzentrationsbereich von 10–500 nmol/l lag die Plasmaproteinbindung von Formoterol zwischen 46 % und 58 %.

Biotransformation

Budesonid

Budesonid wird in sehr hohem Maße (ca. 90 %) bei der ersten Leberpassage zu Metaboliten mit niedrigerer Glukokortikoid-Aktivität metabolisiert. Die Glukokortikoid-Aktivität der Hauptmetaboliten 6-β-Hydroxybudesonid und 16-α-Hydroxyprednisolon beträgt weniger als 1 % der Budesonid-Aktivität.

Glycopyrronium

Basierend auf der Literatur und den Ergebnissen einer *In-vitro*-Studie an humanen Hepatozyten spielt die Metabolisierung bei der Gesamtelimination von Glycopyrronium eine untergeordnete Rolle. CYP2D6 erwies sich als das vorherrschende Enzym für die Metabolisierung von Glycopyrronium.

Formoterol

Formoterol wird hauptsächlich durch direkte Glukuronidierung sowie O-Demethylierung und nachfolgende Konjugation zu inaktiven Metaboliten metabolisiert. Sekundäre Stoffwechselwege sind die Deformylierung und Sulfatkonjugation. CYP2D6 und CYP2C wurden als vorrangig verantwortlich für die O-Demethylierung identifiziert.

Elimination

Budesonid

Budesonid wird hauptsächlich über das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Die Metaboliten von Budesonid werden unverändert oder in konjugierter Form über den Urin ausgeschieden. Im Urin wurden lediglich geringfügige Mengen unveränderten Budesonids nachgewiesen. Die effektive Halbwertszeit von Budesonid betrug gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse ungefähr 5,2 Stunden.

Glycopyrronium

Nach intravenöser Gabe einer 0,2-mg-Dosis radioaktiv markierten Glycopyrroniums wurden 85 % der Dosis 48 Stunden nach der Gabe im Urin nachgewiesen. Ein Teil der radioaktiven Dosis wurde auch in der Gallenflüssigkeit nachgewiesen. Die effektive Halbwertszeit von Glycopyrronium betrug gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse ungefähr 12 Stunden.

Formoterol

Die Ausscheidung von Formoterol wurde an sechs gesunden Teilnehmern untersucht, die radioaktiv markiertes Formoterol gleichzeitig peroral und intravenös erhielten. In dieser Studie wurden 62 % des radioaktiv markierten Formoterols über den Urin und 24 % über die Fäzes ausgeschieden. Die effektive Halbwertszeit von Formoterol betrug gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse ungefähr 11 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, Ethnie und Gewicht

Auf Grundlage der Auswirkungen von Alter, Geschlecht und Gewicht auf die pharmakokinetischen Parameter von Budesonid, Glycopyrronium und Formoterol ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gab für alle Wirkstoffe keine größeren Unterschiede der gesamten systemischen Exposition (AUC) zwischen gesunden japanischen, chinesischen und westlichen Probanden. Für andere ethnische Gruppen sind nur unzurei-

chende pharmakokinetische Daten vorhanden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine pharmakokinetischen Studien mit diesem Arzneimittel durchgeführt. Da Budesonid und Formoterol jedoch primär über die Leber ausgeschieden werden, kann bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung von einer erhöhten Exposition ausgegangen werden. Glycopyrronium wird primär über die Nieren aus dem systemischen Kreislauf ausgeschieden, daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die systemische Exposition beeinflusst.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Budesonid, Glycopyrronium und Formoterol durchgeführt.

Die Exposition gegenüber Budesonid, Glycopyrronium und Formoterol bei Patienten mit einer nicht vorliegenden bis moderaten Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] zur Baseline 40–221 ml/min) wurde in einer populationspharmakokinetischen Studie mit einer begrenzten Anzahl von Asthma-Patienten untersucht. Die Exposition gegenüber Budesonid, Glycopyrronium und Formoterol wurde durch die Nierenfunktion nicht beeinflusst, allerdings sollten die Ergebnisse aufgrund der geringen Stichprobengröße mit Vorsicht interpretiert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Mit der Kombination aus Budesonid, Glycopyrronium und Formoterol wurden keine Studien bezüglich Genotoxizität, kanzerogenem Potenzial und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt.

In Tierstudien zur Reproduktion wurde gezeigt, dass Glukokortikoide wie Budesonid Missbildungen (Gaumenspalte, skelettale Missbildungen) induzieren. Diese tierexperimentellen Ergebnisse sind jedoch für den Menschen bei den empfohlenen Dosen nicht relevant (siehe Abschnitt 4.6). Budesonid zeigte bei Mäusen kein tumorignes Potenzial. Bei Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz hepatozellulärer Tumore beobachtet, was als ein Klasseneffekt bei Ratten nach einer Langzeitexposition gegenüber Kortikosteroiden angesehen wird.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Formoterol haben bei hoher systemischer Exposition eine leicht reduzierte Fertilität bei männlichen Ratten und Implantationsverluste, ebenso wie ein vermindertes frühes postnatales Überleben und Geburtsgewicht bei systemischen Expositionen, die deutlich über denen liegen, die bei der klinischen Anwendung erreicht werden, gezeigt. Bei Ratten und Mäusen, die Formoterol erhielten, wurde eine leichte Zunahme der Inzidenz von Leiomyomen des Uterus beobachtet;

ein Effekt, der als Klasseneffekt bei Nagetieren nach einer Langzeitexposition mit hohen Dosen von Beta2-Adrenozeptoragonisten angesehen wird.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Glycopyrronium haben eine Reduktion des fetalen Gewichts bei Ratten und Kaninchen und bei Rattennachkommen eine nur geringe Gewichtszunahme vor Entwöhnung bei systemischen Expositionen gezeigt, die deutlich höher waren als solche, die während der klinischen Anwendung erreicht werden. Bei Ratten und Mäusen wurde kein Hinweis für Karzinogenität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran
Colfoscerilstearat
Calciumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 3 Monate verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht Temperaturen über 50 °C aussetzen.
Das Druckbehältnis nicht durchstechen. An einem trockenen Ort aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Triexo Aerosphere ist ein Druckgasinhalator zur Abgabe von abgemessenen Dosen, bestehend aus einem beschichteten Aluminiumbehältnis, einem gelben Kunststoffgehäuse und einem Mundstück mit einer aufgesetzten grauen Kunststoff-Verschlusskappe gegen Staub sowie einer Dosisanzeige. Jeder Inhalator ist einzeln in einen Folienbeutel, der einen Beutel mit Trockenmittel enthält, und einen Umkarton verpackt.

Packung mit 1 Inhalator mit 120 Sprühdosen.

Mehrfachpackungen mit 360 (3 Inhalatoren mit je 120) Sprühdosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Das Druckbehältnis darf nicht zerbrochen, durchstochen oder verbrannt werden, selbst wenn es anscheinend leer ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1498/004 120 Sprühdosen
EU/1/20/1498/005 360 Sprühdosen (3 Inhalatoren mit je 120 Sprühdosen)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
9. Dezember 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14. August 2025

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen mit 1 Inhalator mit 120 Sprühdosen [N 2] und mit 3 Inhalatoren mit je 120 Sprühdosen.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter:

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

