AstraZeneca

Trixeo Aerosphere® 5 Mikrogramm/7,2 Mikrogramm/ 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trixeo Aerosphere® 5 Mikrogramm/7,2 Mikrogramm/160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Sprühstoß (über das Mundstück abgegebene Dosis) enthält 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.), 9 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph. Eur.), entsprechend 7,2 Mikrogramm Glycopyrronium, und 160 Mikrogramm Budesonid.

Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 5,3 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.), 9,6 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph. Eur.), entsprechend 7,7 Mikrogramm Glycopyrronium, und 170 Mikrogramm Budesonid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

Weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trixeo Aerosphere ist angezeigt zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta2-Agonisten oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen auf die Symptomkontrolle und zur Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1).

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).

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 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
Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Trixeo Aerosphere bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren).

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 Druckbehältnis 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht zur Akuttherapie

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

Paradoxer 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 abzubrechen. 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 Bronchodilatatoren (*Reliever*) lässt auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung schließen und erfordert eine Neubewertung der Therapie. Eine plötzliche und fortschreitende Verschlechterung der COPD-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.

Pneumonie bei COPD-Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Hospitalisierung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass mit einer erhöhten Steroiddosis auch ein erhöhtes Risiko für Pneumonien einhergeht, jedoch konnte dies nicht schlüssig über alle Studien hinweg nachvollzogen werden.

Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonie-Risikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten aufmerksam auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale solcher Infektionen mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen gegenwärtiges Rauchen, höheres Alter, einen niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

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 schwerer COPD 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 Anzeichen 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.

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-t}) 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 herzwirksamen Glykosiden behandelt werden, verstärken.

Betablocker

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

Risiken. Wenn die Anwendung von Betablockern notwendig ist, sollten kardioselektive Betablocker bevorzugt werden.

Andere pharmakodynamische Wechselwirkungen
Eine gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Antihistaminika, Monoaminooxidase-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 Beta-2-Sympathomimetika beeinträchtigen.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Monoaminooxidase-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 2500 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 vor mit der Anwendung des Treibgases HFO-1234ze(E) während der Schwangerschaft oder Stillzeit. Studien zur Wirkung von HFO-1234ze(E) 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 Foetus 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

Trixeo 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 häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten, die dieses Arzneimittel erhielten, gemeldet wurden, waren Pneumonie (4,6 %), orale Candidose (3,0 %), Kopfschmerzen (2,7 %) und Harnwegsinfektionen (2,7 %).

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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pneumonie
KRONOS war eine 24-wöchige Studie mit insgesamt 1896 Patienten mit moderater bis sehr schwerer COPD (mittlere post-bronchodilatatorische FEV_1 beim Screening 50 % des vorhergesagten Werts, Standardabweichung [SD] 14 %), von denen 26 % im Jahr vor Eintritt in die Studie eine COPD-Exazerbation erfahren hatten. Die Inzidenz der bis Woche 24 gemeldeten Pneumonie-Ereignisse betrug 1,9 % (12 Patienten) für Trixeo Aerosphere (n = 639), 1,6 % (10 Patienten) für Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium (FOR/GLY) MDI (*metered dose inhaler*, Dosieraerosol) 5/7,2 Mikrogramm (n = 625), 1,9 % (6 Patienten) für Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 Mikrogramm (n = 314) und 1,3 % (4 Patienten) für offenes Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid Turbohaler (FOR/BUD) TBH 6/200 Mikrogramm (n = 318).

ETHOS war eine 52-wöchige Studie mit insgesamt 8529 Patienten (in der Sicherheitspopulation) mit moderater bis sehr schwerer COPD und mittelschweren bis schweren Exazerbationen innerhalb der vorhergehenden 12 Monate (mittlere post-bronchodilatatorische FEV_1 beim Screening 43 % des vorhergesagten Werts, SD 10 %) in der Anamnese. Die Inzidenz der bestätigten Pneumonien betrug 4,2 % (90 Patienten) für Trixeo Aerosphere (n = 2144), 3,5 % (75 Patienten) für Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium/Budesonid (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 Mikrogramm (n = 2124), 2,3 % (48 Teilnehmer) für FOR/GLY MDI 5/7,2 Mikrogramm (n = 2125) und 4,5 % (96 Teilnehmer) für FOR/BUD MDI 5/160 Mikrogramm (n = 2136).

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:
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-adrenergenen 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.

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Systemorganklasse

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie Harnwegsinfektionen Orale Candidose	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen	Gelegentlich
	Angioödem	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	Häufig
	Depression Agitiertheit Unruhe Nervosität	Gelegentlich
	Verhaltensstörungen	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindelgefühl Tremor	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Glaukom Katarakt Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
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 Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
	Mundtrockenheit	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Blutergüsse	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalt	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmerz	Gelegentlich

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Trixeo Aerosphere enthält Budesonid, ein Glukokortikoid, und zwei Bronchodilatatoren: den langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten Glycopyrronium (Anticholinergikum) und den langwirksamen Beta2-Adrenozeptoragonisten 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 M_3-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-Adrenozeptoragonist, der bei Patienten mit reversibler Atemwegsobstruktion nach der Inhalation zu einer schnellen und lang anhaltenden 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.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trixeo Aerosphere wurde bei Patienten mit moderater bis sehr schwerer COPD in zwei randomisierten Parallelgruppenstudien, ETHOS und KRONOS, untersucht. Beide Studien waren multizentrische, doppelblinde Studien. Die Patienten waren symptomatisch mit einem COPD-Bewertungstest (CAT)-Score ≥ 10, während sie über mindestens 6 Wochen vor Screening zwei oder mehr täglich angewendete Erhaltungstherapien erhalten hatten.

ETHOS war eine 52-wöchige Studie (n = 8588 randomisiert; 60 % männlich, Durchschnittsalter 65 Jahre), in der die Behandlungen mit Trixeo Aerosphere, Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 Mikrogramm und Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 Mikrogramm, jeweils zwei Inhalationen zweimal täglich, verglichen wurden. Die Patienten hatten moderate bis sehr schwere COPD (post-bronchodilatatorische FEV_1 ≥ 25 % bis < 65 % des vorhergesagten Werts) und mussten in der Vorgeschichte eine oder mehrere mittelschwere oder schwere COPD-Exazerbationen im Jahr vor dem Screening aufweisen. Die Anteile der Patienten mit moderater, schwerer und sehr schwerer COPD lagen im Verhältnis zu 29 %, 61 % bzw. 11 %. Die mittlere Baseline-FEV_1 über alle Gruppen hinweg betrug 1021 – 1066 ml. Während des Screenings betrug die prozentuale mittlere post-bronchodilatatorische vorhergesagte FEV_1 43 % und der mittlere CAT-Score betrug 19,6. Der primäre Endpunkt der ETHOS-Studie war die Rate der mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbation unter Behandlung mit Trixeo Aerosphere im Vergleich zu FOR/GLY MDI und FOR/BUD MDI.

KRONOS war eine 24-wöchige Studie (n = 1902 randomisiert; 71 % männlich, Durchschnittsalter 65 Jahre), in der zwei Inhalationen zweimal täglich von Trixeo Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7,2 Mikrogramm, FOR/BUD MDI 5/160 Mikrogramm und dem offenen Vergleichspräparat Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid Turbohaler (FOR/BUD TBH) 6/200 Mikrogramm miteinander verglichen wurden. Die Patienten hatten moderate bis sehr schwere COPD (post-bronchodilatatorische FEV_1 ≥ 25 % bis < 80 % des vorhergesagten Werts). Die Anteile der Patienten mit moderater, schwerer und sehr schwerer COPD lagen im Verhältnis von 49 %, 43 % bzw. 8 %. Die mittlere Baseline-FEV_1 betrug über alle Gruppen hinweg 1050 – 1193 ml, und während der Screening-Periode betrug die mittlere vorhergesagte post-bronchodilatatorische FEV_1 50 %, mehr als 26 % der Patienten gaben eine Vorgeschichte mit einer oder mehreren mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbationen im vorhergehenden Jahr an, und der mittlere CAT-Score betrug 18,3. Bei einer

Subgruppe der Patienten wurde die Therapie um 28 Wochen verlängert, so dass die Behandlung bis zu 52 Wochen umfasste. Der primäre Endpunkt der KRONOS Studie war die FEV_1 *area under the curve* von 0–4 Stunden (FEV_1 AUC_{0-4}) unter Behandlung über 24 Wochen für Trixeo Aerosphere im Vergleich zu FOR/BUD MDI sowie die Veränderung des Ausgangswertes gegenüber dem *trough* FEV_1 unter Behandlung am Morgen über 24 Wochen für Trixeo Aerosphere im Vergleich zu FOR/GLY MDI.

Die bei Studieneinschluss am häufigsten angegebenen COPD-Erhaltungstherapien waren in der ETHOS- und der KRONOS-Studie ICS+LABA+LAMA (39 % bzw. 27 %), ICS+LABA (31 % bzw. 38 %) und LAMA+LABA (14 % bzw. 20 %).

Wirkung auf Exazerbationen
Mittelschwere oder schwere Exazerbationen

In der 52-wöchigen ETHOS-Studie verringerte Trixeo Aerosphere signifikant die Jahresrate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen um 24 % (95 %-KI: 17, 31; p < 0,0001) unter Behandlung im Vergleich zu FOR/GLY MDI (Rate: 1,08 vs. 1,42 Ereignisse pro Patientenjahr) und um 13 % (95 %-KI: 5, 21; p = 0,0027) im Vergleich zu FOR/BUD MDI (Rate: 1,08 vs. 1,24 Ereignisse pro Patientenjahr).

Die beobachteten Verbesserungen der auf das Jahr umgerechneten Rate mittelschwerer/schwerer COPD-Exazerbationen über 24 Wochen in KRONOS stimmten im Allgemeinen mit den Beobachtungen aus ETHOS überein. Die Verbesserungen im Vergleich zu FOR/GLY MDI waren statistisch signifikant; die Verbesserungen gegenüber FOR/BUD MDI und FOR/BUD TBH erreichten allerdings keine statistische Signifikanz.

Schwere Exazerbationen (mit Hospitalisierung oder Todesfolge)

In ETHOS verringerte Trixeo Aerosphere die Jahresrate schwerer Exazerbationen unter Behandlung um 16 % (95 %-KI: –3, 31; p = 0,0944) im Vergleich zu FOR/GLY MDI (Rate: 0,13 vs. 0,15 Ereignisse pro Patientenjahr) und um 20 % (95 %-KI: 3, 34; p = 0,0221, nicht als statistisch signifikant betrachtet nach Adjustierung für alle Mehrfachvergleiche) im Vergleich zu FOR/BUD MDI (Rate: 0,13 vs. 0,16 Ereignisse pro Patientenjahr).

In beiden Studien wurde bei Patienten mit moderater, schwerer und sehr schwerer COPD im Hinblick auf die Exazerbationen ein Nutzen beobachtet.

Wirkungen auf die Lungenfunktion
In ETHOS und KRONOS verbesserte Trixeo Aerosphere die Lungenfunktion (FEV_1) unter Behandlung im Vergleich zu FOR/GLY MDI und FOR/BUD MDI (siehe Tabelle 2 zu ETHOS und Tabelle 3 zu KRONOS). In beiden Studien hielt die Wirkung während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums an, in ETHOS hielt diese über 52 Wochen an.

Siehe Tabelle 2 und 3

Symptomerleichterung
In ETHOS lag der Ausgangswert der durchschnittlichen Dyspnoe-Indices zwischen 5,8–5,9 über alle Behandlungsgruppen hinweg. Trixeo Aerosphere verbesserte signifikant die Atemnot (gemessen anhand des Punktwertes des *Transition Dyspnoea Index* [TDI] über 24 Wochen) im Vergleich zu FOR/GLY MDI (0,40 Einheiten; 95 %-KI: 0,24; 0,55; p < 0,0001) und im Vergleich zu FOR/BUD MDI (0,31 Einheiten; 95 %-KI: 0,15; 0,46; p < 0,0001). Die Verbesserungen hielten über 52 Wochen hinweg an. In KRONOS lag der Ausgangswert der durchschnittlichen Dyspnoe-Indices zwischen 6,3–6,5 über alle Behandlungsgruppen hinweg. Trixeo Aerosphere verbesserte signifikant die Atemnot über 24 Wochen im Vergleich zu FOR/BUD TBH (0,46 Einheiten; 95 %-KI: 0,16; 0,77; p = 0,0031). Verbesserungen gegenüber FOR/GLY MDI und FOR/BUD MDI erreichten keine statistische Signifikanz.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
In ETHOS verbesserte Trixeo Aerosphere signifikant den krankheitsspezifischen Gesundheitsstatus (ermittelt anhand des *St. George's Respiratory Questionnaire* [SGRQ] Gesamtergebnisses) über 24 Wochen im Vergleich zu FOR/GLY MDI (Verbesserung –1,62; 95 %-KI: –2,27; –0,97; p < 0,0001) und im Vergleich zu FOR/BUD MDI (Verbesserung –1,38; 95 %-KI: –2,02; –0,73; p < 0,0001). Die Verbesserungen hielten über 52 Wochen hinweg an. In KRONOS erreichten die Verbesserungen gegenüber FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI und FOR/BUD TBH keine statistische Signifikanz.

Tabelle 2: Lungenfunktionsanalyse – ETHOS (spirometrische Teilstudie)

	Trixeo Aerosphere (n = 747)	FOR/GLY MDI (n = 779)	FOR/BUD MDI (n = 755)	Behandlungsdifferenz 95 %-KI	
				Trixeo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI
Trough FEV_1 (ml) über 24 Wochen, LS mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) p < 0,0001	76 ml (58, 94) p < 0,0001#
FEV_1 AUC_{0-4} über 24 Wochen; LS mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p < 0,0001#	99 ml (82, 117) p < 0,0001

# p-Wert nicht adjustiert für Multiplizität in hierarchisch strukturierten statistischen Testverfahren
LS = *Least Squares*, SE = *Standard Error*, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl in der *Intent-to-Treat*-Population

Tabelle 3: Lungenfunktionsanalysen – KRONOS

	Trixeo Aerosphere (n = 639)	FOR/ GLY MDI (n = 625)	FOR/ BUD MDI (n = 314)	FOR/ BUD TBH (n = 318)	Behandlungsdifferenz 95 %-KI		
					Trixeo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD TBH
Trough FEV_1 (ml) über 24 Wochen, LS mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	147 (6,5)	125 (6,6)	73 (9,2)	88 (9,1)	22 ml (4, 39) p = 0,0139	74 ml (52, 95) p < 0,0001	59 ml (38, 80) p < 0,0001#
FEV_1 AUC_{0-4} über 24 Wochen; LS mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (–6, 38) p = 0,1448#	104 ml (77, 131) p < 0,0001	91 ml (64, 117) p < 0,0001

# p-Wert nicht adjustiert für Multiplizität in hierarchisch strukturierten statistischen Testverfahren
LS = *Least Squares*, SE = *Standard Error*, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl in der *Intent-to-Treat*-Population

Anwendung von Bedarfstherapie
In ETHOS verringerte die Behandlung mit Trixeo Aerosphere signifikant die Anwendung der Bedarfstherapie über 24 Wochen im Vergleich zu FOR/GLY MDI (Behandlungsdifferenz –0,51 Sprühstöße/Tag; 95 %-KI: –0,68; –0,34; p < 0,0001) und FOR/BUD MDI (Behandlungsdifferenz –0,37 Sprühstöße/Tag; 95 %-KI: –0,54; –0,20; p < 0,0001). Die Verringerungen hielten über 52 Wochen hinweg an. In KRONOS erreichten die Verbesserungen gegenüber FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI und FOR/BUD TBH keine statistische Signifikanz.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trixeo Aerosphere eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in COPD 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, wurde kein Anstieg der systemischen Gesamtexposition (gemessen mittels AUC_{0-t}) gegenüber Budesonid, Glycopyrronium oder Formoterol gezeigt. Bei der Anwendung eines Spacers wurde für Budesonid, Glycopyrronium und Formoterol ein Anstieg der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) um 27 %, 88 % bzw. 50 % beobachtet. Bei Probanden, die ohne Anwendung eines Spacers eine niedrige Exposition aufwiesen (vermutlich aufgrund einer unzureichenden Inhalationstechnik), war die systemische Gesamtexposition bei Anwendung eines Spacers höher.

Resorption

Budesonid
Nach Inhalation dieses Arzneimittels durch COPD-Patienten wurde die C_{max} von Budesonid innerhalb von 20 bis 40 Minuten erreicht. 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 COPD-Patienten wurde die C_{max} von Glycopyrronium nach 6 Minuten erreicht. Der *Steady State* wird nach ungefähr 3 Tagen nach wiederholter Anwendung dieses Arzneimittels erreicht und das Ausmaß der Exposition ist ungefähr 1,8-mal höher als nach der ersten Dosis.

Formoterol
Nach Inhalation dieses Arzneimittels durch COPD-Patienten wurde die C_{max} von Formoterol innerhalb von 40 bis 60 Minuten erreicht. Der *SteadyState* wird nach ungefähr 2 Tagen nach wiederholter Anwendung dieses Arzneimittels erreicht und das Ausmaß der Exposition ist ungefähr 1,4-mal höher als nach der ersten Dosis.

Verteilung

Budesonid
Das geschätzte Verteilungsvolumen im *Steady State* für Budesonid beträgt gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 1200 l. Die Plasmaproteinbindung von Budesonid beträgt etwa 90 %.

Glycopyrronium
Das geschätzte Verteilungsvolumen im *Steady State* für Glycopyrronium beträgt gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 5500 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 2400 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 terminale Plasmahalbwertszeit von Budesonid beträgt gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 5 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 terminale Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium betrug gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 15 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 terminale Eliminationshalbwertszeit von Formoterol betrug gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 10 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 unzureichende 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 Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Exposition gegenüber Budesonid, Glycopyrronium und Formoterol über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen wurden in einer populationspharmakokinetischen Analyse untersucht. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) variierte von 31 – 192 ml/min, was dem Bereich einer moderaten bis nicht vorliegenden Nierenfunktionsstörung entsprach. Eine Simulation der systemischen Exposition (AUC_{0-12}) gegenüber Glycopyrronium zeigte bei Teilnehmern mit COPD und moderater Nierenfunktionsstörung (eGFR von 45 ml/min) eine Erhöhung von 68 % für Glycopyrronium im Vergleich zu Teilnehmern mit COPD und normaler Nierenfunktion (eGFR > 90 ml/min). Die Nierenfunktion hatte keinen Einfluss auf die Exposition von Budesonid oder Formoterol. COPD-Patienten mit sowohl niedrigem Körpergewicht als auch moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung haben möglicherweise eine etwa doppelt so hohe systemische Exposition gegenüber Glycopyrronium.

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 tumorigenes 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

HFO-1234ze(E)
Colfoscerilstearat
Calciumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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

Trixeo 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 Sprühstößen.
Mehrfachpackungen mit 360 (3 Inhalatoren mit je 120) Sprühstößen.

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/1/20/1498/002 120 Sprühstöße
EU/1/20/1498/003 360 Sprühstöße (3 Inhalatoren mit je 120 Sprühstößen)

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 Sprühstößen N 2 und mit 3 Inhalatoren mit je 120 Sprühstößen.

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