

TRIXEO AEROSPHERE®

AstraZeneca AG

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Formoterolfumarat-Dihydrat, Glycopyrronium als Glycopyrroniumbromid, Budesonid.

Hilfsstoffe

Norfluran (HFA-134a), 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC), Kalziumchlorid-Dihydrat.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Druckgasinhalation, Suspension.

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

Dies entspricht einer gemessenen Menge von 170 µg Budesonid, 9,6 µg Glycopyrroniumbromid (entsprechend 7,7 µg Glycopyrronium) und 5,3 µg Formoterolfumarat-Dihydrat (entsprechend 5,1 µg Formoterolfumarat).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

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 «Klinische Wirksamkeit»).

Dosierung/Anwendung

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und Abschnitt «Pharmakokinetik»).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit einer leichten bis mässigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und Abschnitt «Pharmakokinetik»).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt «Pharmakokinetik»).

Kinder und Jugendliche

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

Verspätete Dosisgabe

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

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.

Hinweis: 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 schüttelt und vor der erstmaligen Anwendung vier Sprühstösse in die Luft abzugeben. Wenn der Inhalator länger als sieben Tage nicht mehr benutzt wurde, nach der wöchentlichen Reinigung oder wenn dieser fallen gelassen wurde, sind zwei Sprühstösse abzugeben.
- 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 (Inhalierhilfe) anwenden, um die richtige Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen. Die Kompatibilität mit dem *Aerochamber Plus Flow-Vu* Spacer wurde nachgewiesen (siehe Abschnitt «Pharmakokinetik»).

Kontraindikationen

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der Hilfsstoffe.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Die Verwendung von TRIXEO AEROSPHERE ist bei Asthmapatienten nicht untersucht worden und wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

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 abzubrechen. Der Patient sollte ärztlich untersucht und 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 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.

Ausserdem wurde bei Präparaten mit Beta-2-Agonisten wie TRIXEO AEROSPHERE von elektrokardiographischen Veränderungen berichtet, wie z.B. einem Abflachen der T-Welle, einer Verlängerung des QTc-Intervalls und einer Senkung der ST-Strecke; die klinische Signifikanz dieser Veränderungen ist jedoch unbekannt. Vor der Verschreibung einer Dauerbehandlung mit einem Beta-2-Agonisten, wie TRIXEO AEROSPHERE, sollten COPD-Patienten hinsichtlich kardiovaskulärer Begleiterkrankungen abgeklärt werden. Dabei empfiehlt sich vorsichtshalber auch die Durchführung einer EKG-Untersuchung mit Frage nach QTc-Verlängerung.

Vorsicht ist ausserdem geboten bei der Behandlung von Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QTc-Intervalls (QTc >450 Millisekunden bei Männern bzw. >470 Millisekunden bei Frauen), die angeboren oder durch Arzneimittel hervorgerufen worden sein kann.

Bei einer Narkose mit halogenierten Anästhetika ist aufgrund des Risikos von Herzrhythmusstörungen darauf zu achten, dass TRIXEO AEROSPHERE mindestens 12 Stunden vor Narkosebeginn nicht mehr angewendet wird.

Vorsicht ist ausserdem geboten, wenn TRIEXO AEROSPHERE von Patienten mit Thyreotoxikose, Diabetes mellitus, Phäochromozytom oder unbehandelter Hypokaliämie angewendet wird.

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. Diese Wirkungen treten bei inhalativer Anwendung jedoch deutlich seltener auf als bei oral angewendeten Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen umfassen das Cushing-Syndrom, cushingoide Symptome, Funktionsminderung der Nebennierenrinde, verringerte Knochendichte, Katarakt, Glaukom und eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten. 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 «Nebenwirkungen»).

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

Klinische Studien und Metaanalysen weisen darauf hin, dass die Behandlung von COPD mit inhalativen Kortikosteroiden das Risiko für eine Pneumonie erhöhen kann. Der Arzt sollte dementsprechend wachsam sein, da die klinischen Symptome der Pneumonie und der COPD-Exazerbation häufig überlappen.

Hypokaliämie

Potenzielle schwere Hypokaliämien können aus der Therapie mit Beta-2-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 «Interaktionen»).

Hyperglykämie

Eine Inhalation hoher Dosen von Beta-2-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 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 «Interaktionen»).

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 Abschnitt «Pharmakokinetik»).

Leberfunktionsstörung

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

Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen

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 «Pharmakokinetik»).

In therapeutisch relevanten Konzentrationen führt Formoterol zu keiner Hemmung von CYP450-Enzymen (siehe Abschnitt «Pharmakokinetik»). 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 «Pharmakokinetik»). 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 erhöhte Plasmaspiegel (durchschnittlich vierfach) auftreten können, wenn 200 mg Itraconazol einmal täglich gleichzeitig mit inhalativem Budesonid (Einzeldosis von 1000 µg) 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 Interaktionen

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 Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und Abschnitt «Überdosierung»).

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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). 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, Monoaminoxidase-Inhibitoren, trizyklischen Antidepressiva und Phenothiazinen kann das QT-Intervall verlängern und die Gefahr 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 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.

Schwangerschaft, 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 gibt keine Erfahrung oder Nachweise von Sicherheitsproblemen bezüglich der Anwendung des Treibgases Norfluran (HFA134a) während der Schwangerschaft oder Stillzeit. Studien zur Wirkung von HFA134a 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 «Präklinische Daten»).

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 «Präklinische Daten»). 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.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

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 %), Kopfschmerzen (2,7 %) und Harnwegsinfektionen (2,7 %).

Liste der unerwünschten Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit gemäss folgender Konvention geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$), sehr selten ($< 1/10'000$), nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Oropharyngeale Candida-Infektion, Pneumonie.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen.

Nicht bekannt: Angioödem.

Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Anzeichen und Symptome glukokortikoidüblicher Wirkungen, z.B. Unterfunktion der Nebennierenrinde.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Angstzustände, Schlafstörungen.

Gelegentlich: Depression, Agitiertheit, Unruhe, Nervosität.

Sehr selten: Verhaltensstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Schwindelgefühl, Tremor.

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Verschwommenes Sehen (s.a. Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), Katarakt, Glaukom.

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen.

Gelegentlich: Angina pectoris, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums

Häufig: Dysphonie, Husten.

Gelegentlich: Reizungen im Rachenraum, Bronchospasmus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit.

Gelegentlich: Mundtrockenheit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Blutergüsse.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnwegsinfektionen.

Gelegentlich: Harnverhalt.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Brustschmerz.

Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen

Pneumonie

KRONOS war eine 24-wöchige Studie mit insgesamt 1.896 Patienten mit moderater bis sehr schwerer COPD (mittlere post-bronchodilatatorische FEV₁ 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 TRIEXO AEROSPHERE (n=639), 1,6 % (10 Patienten) für Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium (FOR/GLY) MDI (*metered dose inhaler*, Dosieraerosol) 5/7,2 µg (n=625), 1,9 % (6 Patienten) für

Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 µg (n=314) und 1,3 % (4 Patienten) für offenes Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid Turbohaler (FOR/BUD) TBH 6/200 µg (n=318).

ETHOS war eine 52-wöchige Studie mit insgesamt 8'529 Patienten (in der Sicherheitspopulation) mit moderater bis sehr schwerer COPD und moderaten bis schweren Exazerbationen innerhalb der vorhergehenden 12 Monate (mittlere post-bronchodilatatorische FEV₁ beim Screening 43 % des vorhergesagten Werts, SD 10 %) in der Anamnese. Die Inzidenz der bestätigten Pneumonien betrug 4,2 % (90 Patienten) für TRIEXO AEROSPHERE (n=2.144), 3,5 % (75 Patienten) für Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium/Budesonid (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 µg (n=2'124), 2,3 % (48 Teilnehmer) für FOR/GLY MDI 5/7,2 µg (n=2'125) und 4,5 % (96 Teilnehmer) für FOR/BUD MDI 5/160 µg (n=2'136). In ETHOS traten während der Behandlungsphase der Studie fünf tödliche Pneumonie-Fälle auf (zwei unter FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80; drei unter FOR/GLY MDI und keiner unter TRIEXO AEROSPHERE).

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

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.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

R03AL11

Wirkungsmechanismus

TRIXEO AEROSPHERE enthält Budesonid, ein Glukokortikoid, und zwei Bronchodilatoren: 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 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-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.

Pharmakodynamik

Siehe Angaben unter «Wirkmechanismus»

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von TRIEXO 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=8'588 randomisiert; 60 % männlich, Durchschnittsalter 65 Jahre), in der zwei Inhalationen zweimal täglich von TRIEXO AEROSPHERE mit Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium

(FOR/GLY) MDI 5/7,2 µg und Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 µg miteinander verglichen wurden. Die Patienten hatten moderate bis sehr schwere COPD (post-bronchodilatatorische FEV₁ ≥ 25 % bis < 65 % des vorhergesagten Werts) und mussten in der Vorgeschichte eine oder mehrere moderate 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-FEV₁ über alle Gruppen hinweg betrug 1'021-1'066 ml. Während des Screenings betrug das prozentuale mittlere post-bronchodilatatorische vorhergesagte FEV₁ 43 % und der mittlere CAT-Score betrug 19,6. Der primäre Endpunkt der ETHOS-Studie war die Rate der moderaten oder schweren COPD-Exazerbation unter Behandlung mit TRIEXO AEROSPHERE im Vergleich zu FOR/GLY MDI und FOR/BUD MDI.

KRONOS war eine 24-wöchige Studie (n=1.902 randomisiert; 71 % männlich, Durchschnittsalter 65 Jahre), in der zwei Inhalationen zweimal täglich von TRIEXO AEROSPHERE, FOR/GLY MDI 5/7,2 µg, FOR/BUD MDI 5/160 µg und dem offenen Vergleichspräparat Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid Turbohaler (FOR/BUD TBH) 6/200 µg miteinander verglichen wurden. Die Patienten hatten moderate bis sehr schwere COPD (post-bronchodilatatorische FEV₁ ≥ 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-FEV₁ betrug über alle Gruppen hinweg 1'050-1'193 ml, und während der Screening-Periode betrug die mittlere vorhergesagte post-bronchodilatatorische FEV₁ 50 %, mehr als 26 % der Patienten gaben eine Vorgeschichte mit einer oder mehreren moderaten 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 FEV₁ *area under the curve* von 0 - 4 Stunden (FEV₁ AUC₀₋₄) unter Behandlung über 24 Wochen für TRIEXO AEROSPHERE im Vergleich zu FOR/BUD MDI sowie die Veränderung des Ausgangswertes gegenüber dem *trough* FEV₁ unter Behandlung am Morgen über 24 Wochen für TRIEXO AEROSPHERE im Vergleich zu FOR/GLY MDI.

Die bei Studieneinschluss am häufigsten angegebenen COPD-Arzneimittel 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

Moderate oder schwere Exazerbationen:

In der 52-wöchigen ETHOS-Studie verringerte TRIEXO AEROSPHERE signifikant die Jahresrate moderater/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 moderater/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 Krankenhauseinweisung oder Todesfolge)

In ETHOS verringerte TRIEXO AEROSPHERE zahlenmässig 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 es verringerte signifikant die Jahresrate schwerer Exazerbationen unter Behandlung um 20 % (95%-KI: 3, 34; p=0,0221) 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 TRIEXO AEROSPHERE die Lungenfunktion (FEV₁) 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.

Tabelle 2: Lungenfunktionsanalyse – ETHOS (spirometrische Teilstudie)

	TRIXEO AEROSPHERE (n=747)	FOR/GLY MDI (n=779)	FOR/BUD MDI (n=755)	Behandlungsdifferenz	
				TRIXEO AEROSPHERE vs. FOR/GLY MDI	TRIXEO AEROSPHERE vs. FOR/BUD MDI
Prä-Dosis 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

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: -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.

Anwendung von Bedarfsmedikation
 In ETHOS verringerte die Behandlung mit TRIXEO AEROSPHERE signifikant die Anwendung der Bedarfsmedikation 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 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.

Pharmakokinetik
 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 (Inhalierhilfe)

[#] 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

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

	TRIXEO AEROSPHERE (n=639)	FOR/GLY MDI (n=625)	FOR/BUD MDI (n=314)	FOR/BUD TBH (n=318)	Behandlungsdifferenz	
					TRIXEO AEROSPHERE vs. FOR/GLY MDI	TRIXEO AEROSPHERE vs. FOR/BUD MDI
Prä-Dosis 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
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

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 *Steady State* 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.

Distribution
Budesonid

[#] 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

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.

Das geschätzte Verteilungsvolumen im *Steady State* für Budesonid beträgt gemäss einer populationspharmakokinetischen Analyse 1'200 l. Die Plasmaproteinbindung beträgt für Budesonid etwa 90 %.

Glycopyrronium

Das geschätzte Verteilungsvolumen im *Steady State* für Glycopyrronium beträgt gemäss einer populationspharmakokinetischen Analyse 5'500 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 2'400 l. Im Konzentrationsbereich von 10-500 nmol/l lag die Plasmaproteinbindung von Formoterol zwischen 46 % und 58 %.

Metabolismus

Budesonid

Budesonid wird in sehr hoher 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 für die O-Demethylierung verantwortlich 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.

Kinetik spezieller 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.

Leberfunktionsstörungen

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.

Nierenfunktionsstörungen

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 (AUC₀₋₁₂) 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.

Präklinische Daten

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und Kanzerogenität 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, skeletale Missbildungen) induzieren. Diese tierexperimentellen Ergebnisse sind jedoch für den Menschen bei den empfohlenen Dosen nicht relevant (siehe Abschnitt «Schwangerschaft, Stillzeit»). 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 bei männlichen Ratten eine leicht reduzierte Fertilität 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.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Nicht zutreffend.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Haltbarkeit nach Anbruch

Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 3 Monate verwenden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern.

An einem trockenen Ort aufbewahren.

Das Druckbehältnis darf keiner Temperatur über 50°C ausgesetzt und nicht zerbrochen, durchstochen oder verbrannt werden, selbst wenn es anscheinend leer ist.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

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 weißen 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.

Zulassungsnummer

68388 (Swissmedic)

Packungen

TRIXEO AEROSPHERE 5/7.2/160 µg, 1 Inhalator mit 120 Sprühstössen (B)

TRIXEO AEROSPHERE 5/7.2/160 µg, Multipackung mit 360 Sprühstössen (3 Inhalatoren mit je 120 Sprühstössen) (B)

Zulassungsinhaberin

Stand der Information

AstraZeneca AG, 6340 Baar

Januar 2022