

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trimbow® 172 Mikrogramm/5 Mikrogramm/
9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 172 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph. Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph. Eur.)).

Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 200 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph. Eur.) (beclometasone dipropionate), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.) (formoterol fumarate dihydrate) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (glycopyrronium) (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph. Eur.)).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Trimbow enthält 8,856 mg Ethanol pro Sprühstoß.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung (Druckgasinhalation).

Farblose bis gelbliche flüssige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem hochdosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Inhalationen zweimal täglich.

Die maximale Dosis beträgt zwei Inhalationen zweimal täglich.

Die Patienten sind anzuweisen, Trimbow jeden Tag anzuwenden, auch wenn sie keine Symptome haben.

Falls in dem Zeitraum zwischen zwei Dosen Symptome auftreten, sollte zur sofortigen Linderung ein inhalativer, kurzwirksamer Beta-2-Agonist angewendet werden.

Bei der Wahl der Stärke von Trimbow (87/5/9 Mikrogramm oder 172/5/9 Mikrogramm) für die Anfangsdosis sind der Schweregrad der Erkrankung und die vorherige Asthmatherapie einschließlich der Dosis der inhalativen Kortikosteroide (ICS) des Patienten sowie die aktuelle Kontrolle der Asthmasymptome und das Risiko für zukünftige Exazerbationen zu berücksichtigen.

Schrittweise Dosisreduktion

Die Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt neu beurteilt werden, damit ihre Dosen von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium optimal bleiben und nur auf ärztliche Anweisung geändert werden. Die Dosen sollten auf die geringsten Dosen titriert werden, mit denen eine wirksame Kontrolle der Asthmasymptome aufrechterhalten werden kann.

Es liegen keine Daten zur Wirkung der schrittweisen Reduktion von der hohen Beclometasondipropionat-Stärke (Trimbow 172/5/9 Mikrogramm) auf die mittlere Beclometasondipropionat-Stärke (Trimbow 87/5/9 Mikrogramm) vor.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≥ 50 bis < 80 ml/min/1,73 m²) bis mittelschwerer (GFR ≥ 30 bis < 50 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung kann Trimbow in der empfohlenen Dosis angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) sollte, insbesondere wenn diese mit einer starken Abnahme des Körpergewichts einhergeht, die Anwendung nur dann erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine relevanten Daten zur Anwendung von Trimbow bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (klassifiziert als vorliegende Child-Pugh-Klasse C) vor. Das Arzneimittel ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trimbow bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollte ein Arzt oder sonstiges medizinisches Fachpersonal dem Patienten zeigen, wie der Inhalator richtig angewendet wird, und auch regelmäßig die richtige Inhalationstechnik des Patienten überprüfen (siehe „Hinweise zur Anwendung“ weiter unten). Der Patient sollte angewiesen werden, die Packungsbeilage sorgfältig durchzulesen und die Anwendungshinweise, wie in der Packungsbeilage beschrieben, zu befolgen.

Dieses Arzneimittel ist auf der Rückseite des Inhalators mit einem Dosiszähler ausgestattet, der anzeigt, wie viele Sprühstöße noch verfügbar sind. Jedes Mal, wenn der Patient auf das Behältnis drückt, wird ein Sprühstoß der Lösung freigesetzt und der Dosiszähler zählt um eins herunter.

Der Patient soll darauf hingewiesen werden, den Inhalator nicht fallen zu lassen, da dies bewirken kann, dass der Dosiszähler weiterzählt.

Hinweise zur Anwendung

Vorbereiten des Inhalators

Vor der ersten Anwendung des Inhalators soll der Patient einen Sprühstoß in die Luft abgeben, um eine einwandfreie Funktion des Inhalators sicherzustellen (Vorbereitung). Vor dieser Vorbereitung soll der Dosiszähler der Druckbehältnisse mit 60 bzw. 120 Hüben die Zahlen 61 bzw. 121 anzeigen. Nach der Vorbereitung soll der Dosiszähler die Zahlen 60 bzw. 120 anzeigen.

Anwenden des Inhalators

Der Patient soll bei der Inhalation aus dem Inhalator stehen oder aufrecht sitzen. Die nachfolgenden Schritte sollen eingehalten werden:

WICHTIG: Die Schritte 2 bis 5 sollten nicht überhastet vorgenommen werden:

1. Der Patient soll die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und überprüfen, ob das Mundstück sauber und frei von Schmutz und Staub sowie anderen Fremdkörpern ist.
2. Der Patient soll langsam und so tief wie möglich ausatmen, um die Lunge zu leeren.
3. Der Patient soll den Inhalator mit dem Behälterboden senkrecht nach oben halten und das Mundstück zwischen die Zähne nehmen, ohne auf das Mundstück zu beißen. Die Lippen sollten dann das Mundstück umschließen, mit der Zunge flach unter dem Mundstück.
4. Gleichzeitig soll der Patient langsam und tief durch den Mund einatmen, bis die Lunge gefüllt ist (dies sollte etwa 4–5 Sekunden dauern). Unmittelbar nachdem mit dem Einatmen begonnen wurde, soll er fest auf den oberen Teil des Druckbehältnisses drücken, um einen Sprühstoß freizusetzen.
5. Der Patient soll dann den Atem so lange wie ohne Mühe möglich anhalten, anschließend den Inhalator aus dem Mund nehmen und langsam ausatmen. Er soll nicht in den Inhalator hinein ausatmen.
6. Anschließend soll der Patient den Dosiszähler überprüfen, um sicherzugehen, dass dieser entsprechend heruntergezählt hat.

Um den zweiten Sprühstoß zu inhalieren, soll der Patient den Inhalator etwa 30 Sekunden weiterhin senkrecht halten und anschließend die Schritte 2 bis 6 wiederholen.

Sollte nach der Inhalation ein feiner Nebel aus dem Inhalator oder seitlich aus dem Mund entweichen, so ist die Inhalation ab Schritt 2 zu wiederholen.

Nach der Anwendung soll der Patient den Inhalator mit der Schutzkappe für das Mundstück verschließen und den Dosiszähler überprüfen.

Nach der Inhalation soll der Patient mit Wasser den Mund ausspülen oder gurgeln, ohne es zu schlucken, oder sich die Zähne putzen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ersetzen des Inhalators

Der Patient soll darauf hingewiesen werden, sich einen neuen Inhalator zu besorgen,

wenn der Dosiszähler die Zahl „20“ anzeigt. Er soll den Inhalator nicht mehr verwenden, wenn der Zähler den Wert „0“ zeigt, da die noch im Behältnis verbleibende Menge dann möglicherweise nicht mehr ausreicht, um eine vollständige Dosis abzugeben.

Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen

Für Patienten mit wenig Kraft in den Händen kann es leichter sein, den Inhalator mit beiden Händen zu halten. Dazu wird das Druckbehältnis mit beiden Zeigefingern von oben und der Boden des Inhalators mit beiden Daumen von unten gehalten.

Patienten, die Schwierigkeiten haben, die Aerosolstöße mit der Einatmung zu synchronisieren, können den AeroChamber-Plus-Spacer verwenden, der gemäß der Herstelleranleitung zu reinigen ist. Sie sollen durch ihren Arzt oder Apotheker in die korrekte Anwendung und Pflege ihres Inhalators und Spacers eingewiesen werden und ihre Technik sollte überprüft werden, um eine optimale Abgabe des inhalierten Arzneimittels in die Lunge zu gewährleisten. Dies kann der Patient durch die Verwendung des AeroChamber Plus-Spacer erreichen, indem er direkt nach Abgeben des Sprühstoßes einen kontinuierlichen langsamen und tiefen Atemzug durch den Spacer macht. Alternativ können die Patienten auch, wie in der Anleitung des Spacers beschrieben, nach Abgabe des Sprühstoßes einfach (durch den Mund) ein- und ausatmen, um so das Arzneimittel aufzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Reinigung

Zur regelmäßigen Reinigung des Inhalators sollen die Patienten wöchentlich die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und die Außenseite und Innenseite des Mundstücks mit einem trockenen Tuch abwischen. Sie dürfen das Druckbehältnis nicht aus dem Inhalator entfernen und kein Wasser oder andere Flüssigkeiten zur Reinigung des Mundstücks verwenden.

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 angezeigt zur Behandlung akuter Episoden von Bronchospasmen oder bei einer akuten Verschlimmerung der Erkrankung (d. h. als Notfallmedikation).

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung ist von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp berichtet worden. Bei Anzeichen auf eine allergische Reaktion und insbesondere Angioödem (einschließlich Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken sowie Schwellung von Zunge, Lippen und Gesicht), Urtikaria oder Hautausschlag muss die Behandlung unverzüglich beendet und eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Paradoxe Bronchospasmus

Es kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, der mit stärkerem Giemen und Atemnot unmittelbar nach der Anwendung verbunden ist. Dieser sollte sofort mit einem schnellwirksamen inhalativen Bronchodilatator (zur Bedarfstherapie) behandelt werden. Die Behandlung sollte umgehend beendet, der Patient untersucht und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Verschlechterung der Erkrankung

Es wird empfohlen, die Behandlung nicht abrupt zu beenden. Wenn Patienten die Behandlung als ineffektiv empfinden, sollten sie die Behandlung fortsetzen und sich an einen Arzt wenden. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatoren als Bedarfstherapie deutet auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung hin, was ein Überdenken der Therapie erforderlich macht. Eine plötzliche oder zunehmende Verschlechterung der Symptome ist potenziell lebensbedrohlich und der Patient soll dringend ärztlich untersucht werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Aufgrund der Anwesenheit eines langwirksamen Beta-2-Agonisten und eines langwirksamen Muskarin-Antagonisten sollte Trimbow bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden: Herzrhythmusstörungen, insbesondere atrioventrikulärer Block dritten Grades und Tachyarrhythmien (beschleunigter und/oder unregelmäßiger Herzschlag einschließlich Vorhofflimmern), idiopathische subvalvuläre Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, schwere Herzerkrankungen (insbesondere akuter Myokardinfarkt, ischämische Herzerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz), okklusive Gefäßerkrankungen (insbesondere Arteriosklerose), arterielle Hypertonie und Aneurysma.

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. Patienten, bei denen die beschriebenen kardiovaskulären Erkrankungen diagnostiziert wurden, waren von klinischen Studien mit Trimbow ausgeschlossen. Die begrenzten Daten zu asthmatischen Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren deuten darauf hin, dass bei diesen Patienten auch das Risiko für Nebenwirkungen wie lokale Pilzinfektionen oder Dysphonie erhöht ist (siehe Abschnitt 4.2).

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

Vorsicht ist außerdem geboten bei der Behandlung von Patienten mit Thyreotoxikose, Diabetes mellitus, Phäochromozytom oder unbehandelter Hypokaliämie.

Systemische Kortikosteroid-Wirkungen

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verordnet wird.

Die Tagesdosis Trimbow entspricht einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids; zudem treten diese Wirkungen viel weniger wahrscheinlich auf als mit oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung, verringerte Knochenmineraldichte und seltener eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggression (vor allem bei Kindern). Es ist deshalb wichtig, dass der Patient regelmäßig kontrolliert wird, und das inhalative Kortikosteroid auf die geringste Dosis reduziert wird, mit der eine wirksame Asthmakontrolle aufrechterhalten werden kann (siehe Abschnitt 4.2).

Trimbow sollte bei Patienten mit aktiver oder nicht aktiver Lungentuberkulose und bei Patienten mit Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden.

Hypokaliämie

Durch eine Therapie mit einem Beta-2-Agonisten kann eine potenziell schwerwiegende Hypokaliämie hervorgerufen werden. Dies kann zu kardiovaskulären Nebenwirkungen führen. Bei Patienten mit schwerer Erkrankung ist besondere Vorsicht geboten, da diese Wirkung durch Hypoxie verstärkt werden kann. Eine Hypokaliämie kann auch durch eine Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln verstärkt werden, die ebenfalls eine Hypokaliämie auslösen können, wie z. B. Xanthinderivate, Steroide und Diuretika (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist auch geboten, wenn mehrere Bronchodilatoren als Bedarfstherapie angewendet werden. Bei betroffenen Patienten wird eine Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen.

Hyperglykämie

Die Inhalation von Formoterol kann zu einer Erhöhung des Blutglukosespiegels führen. Daher ist bei Patienten mit Diabetes während der Behandlung der Blutglukosespiegel gemäß den geltenden Leitlinien zu überwachen.

Anticholinerge Wirkung

Glycopyrronium ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Harnverhalt mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms aufgeklärt und angewiesen werden, die Behandlung zu beenden und sofort ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eines dieser Anzeichen oder Symptome bei sich bemerken. Zudem wird die langfristige gemeinsame Anwendung mit anderen Anticholinergika-haltigen Arzneimitteln angesichts der anticholinergen Wirkung von Glycopyrronium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz, vor allem wenn diese mit einer starken Abnahme des Körpergewichts einhergeht, sollte Trimbow nur dann angewendet werden,

wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind auf das Auftreten möglicher Nebenwirkungen zu überwachen.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte Trimbow nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind auf das Auftreten möglicher Nebenwirkungen zu überwachen.

Prävention von Infektionen des Mund- und Rachenraums

Um das Risiko einer Candida-Infektion des Mund- und Rachenraums zu vermindern, sollten die Patienten angewiesen werden, nach jeder Inhalation mit Wasser den Mund auszuspülen oder zu gurgeln, ohne es zu schlucken, oder sich die Zähne zu putzen.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Schrittweise Dosisreduktion

Die Patienten sollten regelmäßig von einem Arzt neu beurteilt werden, damit ihre Dosen von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium optimal bleiben und nur auf ärztliche Anweisung geändert werden. Die Dosen sollten auf die geringsten Dosen titriert werden, mit denen eine wirksame Kontrolle der Asthmasymptome aufrechterhalten werden kann.

Es liegen keine Daten zur Wirkung der schrittweisen Reduktion von der hohen Beclometasondipropionat-Stärke (Trimbow 172/5/9 Mikrogramm) auf die mittlere Beclometasondipropionat-Stärke (Trimbow 87/5/9 Mikrogramm) vor (siehe Abschnitt 4.2).

Ethanolgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 8,856 mg Ethanol pro Sprühstoß, entsprechend 17,712 mg pro zwei Sprühstöße. Es besteht die theoretische Möglichkeit einer Wechselwirkung bei besonders empfindlichen Patienten, die Disulfiram oder Metronidazol erhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, könnte es möglicherweise zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln kommen, die die renalen Ausscheidungsmechanismen beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Die Auswirkungen der Hem-

mung des organischen Kationentransports (mit Cimetidin als Hemmer der Transporter OCT2 und MATE1) in den Nieren auf die Verteilung von inhaliertem Glycopyrronium zeigte einen begrenzten Anstieg der systemischen Gesamtexposition ($AUC_{0-\infty}$) um 16 % und eine geringfügige Abnahme der renalen Clearance um 20 %, die auf die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin zurückzuführen waren.

Beclometason ist weniger abhängig vom CYP3A-Metabolismus als einige andere Kortikosteroide, und Wechselwirkungen sind im Allgemeinen unwahrscheinlich. Allerdings kann die Möglichkeit systemischer Wirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Cobicistat) nicht ausgeschlossen werden, weshalb bei der Anwendung solcher Arzneimittel Vorsicht geboten ist und eine entsprechende Überwachung empfohlen wird.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In Bezug auf Formoterol

Nicht kardioselektive Betablocker (einschließlich Augentropfen) sind bei Patienten, die Formoterol inhalieren, zu vermeiden. Ist eine solche Gabe zwingend erforderlich, wird die Wirkung von Formoterol vermindert oder aufgehoben.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln kann potenziell additive Wirkungen haben. Daher ist bei gleichzeitiger Verordnung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln zusammen mit Formoterol Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Antihistaminika, Monoaminoxidase-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva und Phenothiazinen kann das QT-Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen. Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber Beta-2-Sympathomimetika beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern, einschließlich Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften, wie z. B. Furazolidon und Procarbazin, kann hypertensive Reaktionen hervorrufen.

Bei Patienten, die begleitend eine Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien.

Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika kann eine mögliche hypokaliämische Wirkung von Beta-2-Agonisten verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

In Bezug auf Glycopyrronium

Die langfristige gemeinsame Anwendung von Trimbow mit anderen Anticholinergika-haltigen Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung des Treibmittels Norfluran (HFA134a) beim Menschen während der Schwangerschaft oder Stillzeit gibt es keine Erfahrungen oder Nachweise für Sicherheitsprobleme. In tierexperimentellen Studien zur Wirkung von HFA134a auf die reproduktive Funktion und die embryofetale Entwicklung konnten jedoch keine klinisch relevanten Nebenwirkungen festgestellt werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Trimbow bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass Glukokortikoide die frühe Schwangerschaft beeinflussen, während Beta-2-Sympathomimetika wie Formoterol tokolytische Wirkungen haben. Daher soll aus Vorsichtsgründen eine Anwendung von Trimbow während der Schwangerschaft und während der Geburt vermieden werden.

Trimbow soll nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt. Säuglinge und Neugeborene von Müttern, die erhebliche Mengen erhalten, sind auf eine Nebennierensuppression zu überwachen.

Wenn eine Behandlung während der Schwangerschaft erforderlich ist, sollte die geringste wirksame Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Stillzeit

Es liegen keine relevanten klinischen Daten zur Anwendung von Trimbow beim Menschen während der Stillzeit vor.

Glukokortikoide werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist zu erwarten, dass Beclometasondipropionat und seine Metaboliten ebenfalls in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Formoterol oder Glycopyrronium (einschließlich ihrer Metaboliten) in die Muttermilch übergehen, sie wurden jedoch in der Milch von säugenden Tieren nachgewiesen. Anticholinergika wie Glycopyrronium können die Laktation möglicherweise unterdrücken.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Trimbow verzichtet werden soll/die Behandlung mit Trimbow zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien mit Trimbow zur Sicherheit hinsichtlich der Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien haben eine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit COPD oder Asthma sind Dysphonie (0,3 % bzw. 1,5 %) und orale Candidose (0,8 % bzw. 0,3 %), die üblicherweise unter inhalativen Kortikosteroiden auftreten können; Muskelkrämpfe (0,4 % bzw. 0,2 %), die auf den enthaltenen langwirksamen Beta-2-Agonisten zurückgeführt werden können; und Mundtrockenheit (0,4 % bzw. 0,5 %), eine typische Wirkung von Anticholinergika.

Bei Asthmapatienten treten die unerwünschten Wirkungen in den ersten 3 Monaten nach Einleitung der Therapie tendenziell gehäuft auf und werden bei längerer Anwendung (nach 6 Monaten Behandlung) seltener.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Beclometasondipropionat/Formoterol/Glycopyrronium, die im Rahmen von klinischen Studien und Post-Marketing-Beobachtungen aufgetreten sind, sowie Nebenwirkungen, die für die auf dem Markt erhältlichen Einzelkomponenten bekannt sind, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet.

Häufigkeiten sind definiert als: 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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 5

Unter den beobachteten Nebenwirkungen sind die folgenden typischerweise verbunden mit:

Beclometasondipropionat

Pneumonie, orale Pilzinfektionen, Pilzinfektion der unteren Atemwege, Dysphonie, Rachenreizung, Hyperglykämie, psychiatrische Erkrankungen, Kortisol erniedrigt, verschwommenes Sehen.

Formoterol

Hypokaliämie, Hyperglykämie, Tremor, Palpitationen, Muskelkrämpfe, QT im Elektrokardiogramm verlängert, Blutdruck erhöht, Blutdruck erniedrigt, Vorhofflimmern, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Angina pectoris (stabil und instabil), ventrikuläre Extrasystolen, Knotenrhythmus.

Glycopyrronium

Glaukom, Vorhofflimmern, Tachykardie, Palpitationen, Mundtrockenheit, Zahnkaries, Dysurie, Harnretention, Harnwegsinfektion.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Trimbow kann die typischen Anzeichen und Symptome der pharmakologischen Wirkungen der Einzelwirkstoffe zeigen, darunter auch solche, die bei einer Überdosierung anderer Beta-2-Agonisten oder Anticholinergika auftreten und mit den bekannten Klasseneffekten inhalativer Kortikosteroide übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle einer Überdosierung sind die Symptome des Patienten zu behandeln und gegebenenfalls eine geeignete Überwachung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika, einschl. Dreifachkombinationen mit Kortikosteroiden. ATC-Code: R03AL09.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Trimbow enthält Beclometasondipropionat, Formoterol und Glycopyrronium (BDP/FF/G) in einer Lösungszubereitung, die in einem Aerosol mit extrafeinen Partikeln mit einem medianen massenbezogenen aerodynamischen Durchmesser (MMAD) von ca. 1,1 Mikrometer und einer gemeinsamen Deposition der drei Einzelwirkstoffe resultiert. Die Aerosolpartikel von Trimbow sind im Durchschnitt viel kleiner als Partikel in Zubereitungen ohne extrafeine Partikelgröße. Im Fall von Beclometasondipropionat führt dies zu einer stärkeren Wirkung als bei Formulierungen, die keine extrafeine Partikelgrößenverteilung aufweisen (100 Mikrogramm Beclometasondipropionat der extrafeinen Formulierung von Trimbow entsprechen 250 Mikrogramm Beclometasondipropionat einer Formulierung ohne extrafeine Partikel).

Beclometasondipropionat

Beclometasondipropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosen eine entzündungshemmende Glukokortikoidwirkung in der Lunge. Glukokortikoide werden häufig zur Unterdrückung der Entzündung bei chronischen entzündlichen Atemwegserkrankungen eingesetzt. Ihre Wirkung beruht auf der Bindung an Glukokortikoid-Rezeptoren im Zytoplasma, was zu einer verstärkten Transkription von Genen führt, die für antiinflammatorische Proteine kodieren.

Formoterol

Formoterol ist ein selektiver Beta-2-adrenerger Agonist, der bei Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt. Die bronchodilatatorische Wirkung setzt rasch

innerhalb von 1–3 Minuten nach Inhalation ein und hält nach Gabe einer Einzeldosis 12 Stunden lang an.

Glycopyrronium

Glycopyrronium ist ein hochaffiner, langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist (Anticholinergikum), der als inhalative bronchialerweiternde Therapie eingesetzt wird. Die Wirkung von Glycopyrronium beruht auf einer Blockade der bronchokonstriktiven Wirkung von Acetylcholin auf die Zellen der glatten Atemwegsmuskulatur und der daraus folgenden Weitung der Atemwege. Glycopyrroniumbromid ist ein Muskarinrezeptor-Antagonist mit hoher Affinität und zeigte eine 4-fach größere Selektivität für humane M3-Rezeptoren im Vergleich zum humanen M2-Rezeptor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Entwicklungsprogramm der Phase III zu Asthma umfasste zwei randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studien mit einer Dauer von 52 Wochen. Eine Studie wurde mit einem ICS mittlerer Dosisstärke (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN) und die andere mit einem ICS hoher Dosisstärke (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER) durchgeführt.

Beide Studien wurden an erwachsenen Patienten mit klinisch diagnostiziertem Asthma durchgeführt, welches unter dualer Erhaltungstherapie mit einer mittel- (TRIMARAN) oder hochdosierten (TRIGGER) ICS/LABA-Kombination nicht kontrolliert war (ACQ-7-Score $\geq 1,5$). Um in die Studie aufgenommen werden zu können, mussten die Patienten im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation gehabt haben, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder einen Besuch in der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung erfordert hatte.

In der TRIMARAN-Studie wurden zwei zweimal tägliche Dosen von BDP/FF/G 87/5/9 ($n = 579$) mit zwei zweimal täglichen Dosen einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat (BDP) und Formoterol (FF) 100/6 Mikrogramm (abgegebene Dosis von 84,6/5,0) verglichen ($n = 576$). In der TRIGGER-Studie wurden zwei zweimal tägliche Dosen von BDP/FF/G 172/5/9 ($n = 573$) mit zwei zweimal täglichen Dosen einer Fixkombination aus BDP und FF 200/6 Mikrogramm allein (abgegebene Dosis 177,7/5,1) ($n = 576$) oder zusätzlich zu zwei einmal täglichen Dosen von Tiotropium 2,5 Mikrogramm ($n = 288$) in einem unverblindeten Behandlungsarm mit freier Dreifachkombination verglichen.

Hauptziel der Studien war der Nachweis der Überlegenheit von BDP/FF/G 87/5/9 oder BDP/FF/G 172/5/9 (zweimal täglich zwei Inhalationen) gegenüber der entsprechenden dualen Fixkombination (mittel- oder hochdosierte ICS/LABA-Kombination) hinsichtlich der koprimären Endpunkte (Veränderung der Prä-Dosis- FEV_1 in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert und Häufigkeit mittelschwerer und schwerer Exazerbationen über 52 Wochen).

Die TRIGGER-Studie verfügte nicht über die ausreichende Teststärke, um die Wirksamkeit von BDP/FF/G 172/5/9 und BDP/FF + Tiotropium 2,5 Mikrogramm zu vergleichen. In

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie (bei COPD-Patienten), Pharyngitis, orale Candidose, Harnwegsinfektion ¹ , Nasopharyngitis ¹	Häufig
	Grippe ¹ , orale Pilzinfektion, Candidose des Oropharynx, Candidose des Ösophagus, Pilzinfektion des (Mund-)Rachenraumes, Sinusitis ¹ , Rhinitis ¹ , Gastroenteritis ¹ , vulvovaginale Candidose ¹	Gelegentlich
	(Pilz-)Infektion der unteren Atemwege	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Granulozytopenie ¹	Gelegentlich
	Thrombozytopenie ¹	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Dermatitis ¹	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Erythem und Ödem von Lippen, Gesicht, Augen und Pharynx	Selten
Endokrine Erkrankungen	Nebennierensuppression ¹	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Hyperglykämie	Gelegentlich
	Verminderter Appetit	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Unruhe ¹	Gelegentlich
	Psychomotorische Hyperaktivität ¹ , Schlafstörungen ¹ , Angstzustände, Depression ¹ , Aggression ¹ , Verhaltensänderungen (besonders bei Kindern) ¹	Häufigkeit nicht bekannt
	Schlaflosigkeit	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Häufig
	Tremor, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung ¹ , Hypoästhesie ¹	Gelegentlich
	Hypersomnie	Selten
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen ¹ (siehe auch Abschnitt 4.4)	Häufigkeit nicht bekannt
	Glaukom ¹ , Katarakt ¹	Sehr selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Otosalpingitis ¹	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern, QT im Elektrokardiogramm verlängert, Tachykardie, Tachyarrhythmie ¹ , Palpitationen	Gelegentlich
	Angina pectoris (stabil ¹ und instabil ¹), Extrasystolen (ventrikulär ¹ und supraventrikulär ¹), Knotenrhythmus, Sinusbradykardie	Selten
Gefäßerkrankungen	Hyperämie ¹ , Hautrötung ¹ , Hypertonie	Gelegentlich
	Austritt von Blut	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Häufig
	Asthmakrise ¹ , Husten, Husten mit Auswurf ¹ , Rachenreizung, Epistaxis ¹ , Pharynxerythem	Gelegentlich
	Paradoxe Bronchospasmus ¹ , Exazerbation des Asthmas, Schmerzen im Oropharynx, Rachenentzündung, Halstrockenheit	Selten
	Dyspnoe ¹	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ¹ , Mundtrockenheit, Dysphagie ¹ , Übelkeit, Dyspepsie ¹ , brennendes Gefühl auf den Lippen ¹ , Zahnkaries ¹ , (aphthöse) Stomatitis	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag ¹ , Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose ¹	Gelegentlich
	Angioödem ¹	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe, Myalgie, Schmerz in den Extremitäten ¹ , die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen ¹	Gelegentlich
	Wachstumsverzögerung ¹	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie, Harnretention, Nephritis ¹	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung ¹	Gelegentlich
	Asthenie	Selten
	Peripheres Ödem ¹	Sehr selten
Untersuchungen	C-reaktives Protein erhöht ¹ , Thrombozytenzahl erhöht ¹ , freie Fettsäuren erhöht ¹ , Insulin im Blut erhöht ¹ , Ketonkörper im Blut erhöht ¹ , Kortisol erniedrigt ¹	Gelegentlich
	Blutdruck erhöht ¹ , Blutdruck erniedrigt ¹	Selten
	Knochendichte erniedrigt ¹	Sehr selten

¹ Nebenwirkungen, die bei mindestens einem der Einzelwirkstoffe in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ aufgeführt sind, aber bei der klinischen Entwicklung von Trimbow nicht beobachtet wurden.

Tabelle 1 sind deskriptive Ergebnisse aufgeführt.

Das mediane Alter der in den beiden Zulassungsstudien aufgenommenen Patienten betrug 54 Jahre. Weniger als 20 % der Patienten waren mindestens 65 Jahre alt und ca. 60 % der Patienten waren weiblich. Während der Studie wendeten circa 16 % (TRIMARAN) und 23 % (TRIGGER) der Patienten den AeroChamberPlus-Spacer an.

Reduktion von Asthma-Exazerbationen

In der TRIMARAN-Studie verringerte BDP/FF/G 87/5/9 im Vergleich zur Fixkombination BDP/FF 100/6 Mikrogramm signifikant die Häufigkeit mittelschwerer/schwerer Exazerbationen (adjustiertes Ratenverhältnis 0,846, 95 %-KI: 0,725; 0,987).

In der TRIGGER-Studie verringerte BDP/FF/G 172/5/9 die Häufigkeit mittelschwerer/schwerer Exazerbationen ebenfalls stärker als die Fixkombination aus BDP/FF 200/6 Mikrogramm, auch wenn dieser Effekt statistisch nicht signifikant war (adjustiertes Ratenverhältnis 0,880, 95 %-KI: 0,751; 1,030; p = 0,11). Aufgrund der hierarchischen Teststrategie resultieren alle Wirksamkeitsendpunkte der TRIGGER-Studie und die vordefinierte Analyse schwerer Exazerbationen (gepoolte Daten aus den Studien TRIMARAN und TRIGGER) ausschließlich in nominalen p-Werten (Tabelle 1).

Die Daten der Studien TRIMARAN und TRIGGER deuten darauf hin, dass die Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation (sekundärer Endpunkt) im Behandlungsarm unter der Dreifachkombination im Vergleich zur entsprechenden Zweifachkombination verlängert war.

Auswirkungen auf die Lungenfunktion

In beiden Studien verbesserten BDP/FF/G 87/5/9 und BDP/FF/G 172/5/9 nach 26 Behandlungswochen im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6 Mikrogramm bzw. 200/6 Mikrogramm die Lungenfunktionsparameter Prä-Dosis FEV₁ (koprimärer Endpunkt), Peak_{0-3h} FEV₁ und Morgen-PEF (expiratorischer Spitzenfluss) (sekundäre Schlüsselendpunkte). Alle Verbesserungen waren statistisch signifikant.

Siehe Tabelle 1

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trimbow bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Asthma ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Trimbow – Fixe Kombination

Die systemische Exposition gegenüber Beclometasondipropionat, Formoterol und Glycopyrronium wurde in einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden untersucht. In der Studie wurde eine Behandlung mit einer Einzeldosis Trimbow (4 Inhalationen zu 100/6/25 Mikrogramm einer nicht auf dem Markt erhältlichen Formulierung mit dem Doppelten der zugelassenen Stärke von Glycopyrronium) mit einer Einzeldosis der freien Kombination aus Beclometasondipropionat/Formoterol (4 Inhalationen

Tabelle 1 – Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte

Studie	TRIMARAN	TRIGGER	
Vergleich von Interesse n = randomisierte Patienten pro Behandlungsarm	BDP/FF/G 87/5/9 (n = 579) vs. BDP/FF¹ 84,6/5 n = 576)	BDP/FF/G 172/5/9 (n = 573) vs. BDP/FF¹ 177,7/5,1 (n = 576)	BDP/FF/G 172/5/9 (n = 573) vs. BDP/FF¹ 177,7/5,1 + Tiotropium 2,5² (n = 288)
Primäre Endpunkte			
<i>Prä-Dosis-FEV₁ nach 26 Wochen (koprimärer Endpunkt)</i>			
Behandlungsunterschied	+ 57 ml	+ 73 ml	-45 ml
p-Wert	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
<i>Mittelschwere/schwere Exazerbationen über 52 Wochen (koprimärer Endpunkt)</i>			
Adjustierte Häufigkeit pro Patient/Jahr	1,83 vs. 2,16	1,73 vs. 1,96	1,73 vs. 1,63
Häufigkeitsänderung	-15,4 %	-12,0 %	+ 7,0 %
p-Wert	p = 0,033	p = 0,110 (n. s.)	p = 0,502*
Sekundäre Schlüsselendpunkte und andere sekundäre Endpunkte			
<i>Peak_{0-3h}-FEV₁ nach 26 Wochen (sekundärer Schlüsselendpunkt)</i>			
Behandlungsunterschied	+ 84 ml	+ 105 ml	-33 ml
p-Wert	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
<i>Morgen-PEF (expiratorischer Spitzenfluss) über 26 Wochen (sekundärer Schlüsselendpunkt)</i>			
Behandlungsunterschied	+ 8 l/min	+ 8 l/min	-0,2 l/min
p-Wert	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
<i>Häufigkeit schwerer Exazerbationen über 52 Wochen, Analyse gepoolter Daten (sekundärer Schlüsselendpunkt)</i>			
Adjustierte Häufigkeit pro Patient/Jahr	0,24 vs. 0,31		n. a.
Häufigkeitsänderung	-23,0 %		
p-Wert	p = 0,008*		
<i>Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren Exazerbation über 52 Wochen (sekundärer Endpunkt)</i>			
Hazard Ratio	0,84	0,80	1,03
p-Wert	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
<i>Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation über 52 Wochen, Analyse gepoolter Daten (sekundärer Endpunkt)</i>			
Hazard Ratio	0,79		n. a.
p-Wert	p = 0,011*		

Die koprimären Endpunkte (Prä-Dosis-FEV₁ in Woche 26 und Häufigkeit mittelschwerer und schwerer Exazerbationen über 52 Wochen) und die sekundären Schlüsselendpunkte (Peak_{0-3h} FEV₁ in Woche 26, Morgen-PEF über 26 Wochen und Häufigkeit schwerer Exazerbationen [Analyse gepoolter Daten aus TRIMARAN und TRIGGER] über 52 Wochen) waren Teil der geschlossenen, konfirmatorischen Step-Down-Teststrategie und daher auf Multiplizität geprüft.

Da der Überlegenheitstest eines der koprimären Endpunkte der TRIGGER-Studie keine statistische Signifikanz erreichte, werden die Ergebnisse für die Wirksamkeitsendpunkte und die Häufigkeit schwerer Exazerbationen in der TRIGGER-Studie (Analyse gepoolter Daten) zu beschreibenden Zwecken als nominale p-Werte angegeben.

Da die TRIGGER-Studie keine ausreichende Teststärke hatte, um die Wirksamkeit von BDP/FF/G 172/5/9 und BDP/FF 177,7/5,1 plus Tiotropium 2,5 zu vergleichen, ist ungeklärt, ob die beobachteten Unterschiede wahr oder zufallsbedingt sind.

n. a = nicht anwendbar

n. s. = statistisch nicht signifikant

¹ = Fixkombination aus Beclometasondipropionat (BDP) und Formoterolfumarat (FF)

² = unverblindete Gruppe mit freier Kombination

* = nominale p-Werte

zu 100/6 Mikrogramm) plus Glycopyrronium (4 Inhalationen zu 25 Mikrogramm) verglichen. Die Plasmaspitzenkonzentration und die systemische Exposition gegenüber dem aktiven Hauptmetaboliten von Beclometasondipropionat (Beclometason-17-mono-propionat) und Formoterol waren nach der Gabe der Fix- oder der freien Kombination

ähnlich. Bei Glycopyrronium war die Plasmaspitzenkonzentration nach Gabe der Fix- oder der freien Kombination ähnlich, während die systemische Exposition nach der Verabreichung von Trimbow geringfügig höher war als bei der freien Kombination. In dieser Studie wurden auch die möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen

zwischen den Wirkstoffen von Trimbow verglichen, indem die pharmakokinetischen Daten nach einer Einzeldosis der freien Kombination und nach einer Einzeldosis der Einzelwirkstoffe Beclometasondipropionat/Formoterol bzw. Glycopyrronium verglichen wurden. Es gab keine eindeutigen Belege für pharmakokinetische Wechselwirkungen, bei der freien Kombination waren jedoch die Spiegel von Formoterol und Glycopyrronium unmittelbar nach der Dosisgabe vorübergehend geringfügig höher als bei den Einzelwirkstoffen. Es ist zu beachten, dass der in den pharmakokinetischen Studien verwendete Einzelwirkstoff Glycopyrronium als Dosieraerosol formuliert war, welches nicht auf dem Markt erhältlich ist.

Die Dosisproportionalität der systemischen und der Lungenexposition gegenüber Beclometasondipropionat wurde in einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden mit nicht auf dem Markt erhältlichen Trimbow-Zubereitungen geprüft, die das Zweifache der zugelassenen Stärke von Glycopyrronium (angewendet als abgemessene Dosis) enthielten. Die Studie verglich Daten, die nach der Behandlung mit einer Einzeldosis (4 Inhalationen) Trimbow 200/6/25 Mikrogramm oder einer Einzeldosis (4 Inhalationen) Trimbow 100/6/25 Mikrogramm (beides nicht auf dem Markt erhältliche Zubereitungen, die das Zweifache der zugelassenen Stärke von Glycopyrronium enthielten) erfasst wurden. Die Behandlung mit Trimbow 200/6/25 Mikrogramm führte zu einer doppelt so hohen systemischen und Lungenexposition gegenüber Beclometasondipropionat und seines wichtigsten aktiven Metaboliten (Beclometason-17-monopropionat) im Vergleich zu Trimbow 100/6/25 Mikrogramm, was mit den unterschiedlichen Stärken der zwei Zubereitungen übereinstimmt. Die systemische und Lungenexposition gegenüber Glycopyrronium und Formoterol nach den zwei Behandlungen war vergleichbar, obwohl eine hohe Variabilität für die C_{max} von Glycopyrroniumbromid beobachtet wurde.

Ein Vergleich verschiedener Studien zeigte, dass die Pharmakokinetik von Beclometason-17-monopropionat, Formoterol und Glycopyrronium bei COPD-Patienten, Asthma-Patienten und bei gesunden Probanden ähnlich ist.

Auswirkung eines Spacers

Bei Asthma-Patienten erhöhte die Anwendung von Trimbow mit einem AeroChamber-Plus-Spacer die Lungendeposition von Beclometason-17-monopropionat, Formoterol und Glycopyrronium (Plasmaspitzenkonzentration um 7 %, 23 % bzw. 34 % erhöht). Die systemische Gesamtexposition (bestimmt als AUC_{0-1}) war geringfügig reduziert für Beclometason-17-monopropionat (um 34 %) und Formoterol (um 30 %), während sie für Glycopyrronium um 36 % erhöht war. Siehe auch Abschnitt 4.2.

Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung

Die systemische Exposition (AUC_{0-1}) gegenüber Beclometasondipropionat, dessen Metaboliten Beclometason-17-monopropionat und gegenüber Formoterol wurde durch eine leichte bis schwere Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst. Die systemische

Exposition gegenüber Glycopyrronium war bei Probanden mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nicht beeinträchtigt. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m²) war die systemische Gesamtexposition jedoch um das bis zu 2,5-Fache erhöht, da die mit dem Harn ausgeschiedene Menge signifikant verringert war (ungefähr 90%ige Abnahme der renalen Clearance von Glycopyrronium). Mithilfe eines pharmakokinetischen Modells durchgeführte Simulationen zeigten, dass die Exposition gegenüber den Wirkstoffen von Trimbow auch bei Extremwerten der Kovariablen (Körpergewicht unter 40 kg und gleichzeitige glomeruläre Filtrationsrate unter 27 ml/min/1,73 m²) in einem Bereich von ungefähr dem 2,5-Fachen der Exposition bei einem typischen Patienten mit Medianwerten der Kovariablen verbleibt.

Beclometasondipropionat

Beclometasondipropionat ist eine Arzneimittelvorstufe (Prodrug) mit schwacher Bindungsaffinität für den Glukokortikoid-Rezeptor, welche über Esterasen zum aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat hydrolysiert wird. Dieser hat eine stärkere topische entzündungshemmende Wirkung als die Ausgangssubstanz Beclometasondipropionat.

Resorption, Verteilung und Biotransformation

Inhaliertes Beclometasondipropionat wird rasch über die Lunge resorbiert. Vor der Resorption erfolgt eine weitgehende Umwandlung zu Beclometason-17-monopropionat mittels Esterasen, die in den meisten Geweben vorkommen. Die systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten resultiert aus der Deposition in der Lunge (36 %) und der gastrointestinalen Resorption der geschluckten Dosis. Die Bioverfügbarkeit von geschlucktem Beclometasondipropionat ist vernachlässigbar, allerdings führt die präsystemische Umwandlung zu Beclometason-17-monopropionat dazu, dass 41 % der Dosis in Form des aktiven Metaboliten resorbiert werden. Die systemische Exposition zeigt einen ungefähr linearen Anstieg parallel zur steigenden inhalierten Dosis. Die absolute Bioverfügbarkeit nach Inhalation beträgt etwa 2 % der nominalen Dosis für unverändertes Beclometasondipropionat bzw. 62 % für Beclometason-17-monopropionat. Nach intravenöser Gabe ist die Deposition von Beclometasondipropionat und dessen aktivem Metaboliten durch eine hohe Plasma-Clearance (150 l/h und 120 l/h) mit einem geringen Verteilungsvolumen im *Steady State* für Beclometasondipropionat (20 l) und einer größeren Gewebeverteilung für seinen aktiven Metaboliten (424 l) charakterisiert. Die Plasmaproteinbindung liegt in einem mittleren Bereich.

Elimination

Beclometasondipropionat wird hauptsächlich mit den Fäzes, überwiegend als polare Metaboliten, ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von Beclometasondipropionat und seinen Metaboliten ist vernachlässigbar. Die terminalen Eliminationshalbwertszeiten betragen 0,5 Stunden für Beclometasondi-

propionat und 2,7 Stunden für Beclometason-17-monopropionat.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Beclometasondipropionat bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Da Beclometasondipropionat allerdings sehr rasch über Esterasen, die sich in der Darmflüssigkeit, dem Serum, der Lunge und der Leber befinden, zu den stärker polaren Produkten Beclometason-21-monopropionat, Beclometason-17-monopropionat und Beclometason abgebaut wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik und das Sicherheitsprofil von Beclometasondipropionat verändert.

Formoterol

Resorption und Verteilung

Nach Inhalation wird Formoterol sowohl aus der Lunge als auch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der Anteil einer inhalierten Dosis, der nach Gabe mithilfe eines Dosieraerosols (*metered dose inhaler, MDI*) geschluckt wird, beträgt zwischen 60 % und 90 %. Mindestens 65 % des geschluckten Anteils werden aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Plasmaspitzenkonzentrationen des unveränderten Wirkstoffs liegen innerhalb von einer halben bis einer Stunde nach oraler Gabe vor. Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt 61–64 %, wobei 34 % an Albumin gebunden sind. Eine Sättigung der Bindung trat innerhalb des Konzentrationsbereichs, der mit therapeutischen Dosen erreicht wird, nicht auf. Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Verabreichung beträgt 2–3 Stunden. Nach Inhalation von 12 bis 96 Mikrogramm Formoterol zeigt die Resorption von Formoterol einen linearen Verlauf.

Biotransformation

Formoterol wird umfangreich abgebaut und überwiegend durch die direkte Konjugation an der phenolischen Hydroxylgruppe verstoffwechselt. Das Glukuronsäurekonjugat ist nicht aktiv. Der zweite Hauptabbauweg ist die O-Demethylierung mit nachfolgender Konjugation an der phenolischen 2'-Hydroxylgruppe. Die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 sind an der O-Demethylierung von Formoterol beteiligt. Die Leber scheint der Hauptabbauort zu sein. Bei therapeutisch relevanten Konzentrationen hemmt Formoterol die CYP450-Enzyme nicht.

Elimination

Die kumulative Ausscheidung von Formoterol im Urin nahm nach einmaliger Inhalation mit einem Trockenpulverinhalator im Dosisbereich von 12–96 Mikrogramm linear zu. Durchschnittlich wurden 8 % der Dosis unverändert und insgesamt 25 % der Formoteroldosis ausgeschieden. Berechnet anhand der Plasmaproteinbindungen, die nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 Mikrogramm bei 12 gesunden Probanden gemessen wurden, wurde eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 10 Stunden bestimmt. Die (R,R)- und (S,S)-Enantiomere machten etwa 40 % bzw. 60 % des unveränderten mit dem Urin ausgeschiedenen Wirkstoffs aus. Der relative Anteil der beiden Enantiomere blieb über den untersuchten

Dosisbereich konstant. Nach Mehrfachgabe gab es keinen Hinweis auf eine relative Kumulation des einen Enantiomers im Verhältnis zum anderen Enantiomer. Nach oraler Gabe (40 bis 80 Mikrogramm) wurden bei gesunden Probanden 6 % bis 10 % der Dosis im Urin als unveränderter Wirkstoff gefunden. Bis zu 8 % der Dosis wurde als Glukuronid wiedergefunden. Insgesamt 67 % einer oralen Dosis von Formoterol werden mit dem Urin (hauptsächlich als Metaboliten) ausgeschieden, der Rest in den Fäzes. Die renale Clearance von Formoterol beträgt 150 ml/min.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Formoterol bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Da Formoterol jedoch vorrangig über die Leber verstoffwechselt wird, ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine erhöhte Exposition zu erwarten.

Glycopyrronium

Resorption und Verteilung

Glycopyrronium ist eine quartäre Ammoniumverbindung, weshalb der Transport über biologische Membranen eingeschränkt ist. Dies führt zu einer langsamen, variablen und unvollständigen gastrointestinalen Resorption. Nach Inhalation von Glycopyrronium betrug die Bioverfügbarkeit in der Lunge 10,5 % (bei Einnahme von Aktivkohle), während die absolute Bioverfügbarkeit 12,8 % betrug (ohne Einnahme von Aktivkohle). Dies bestätigt die eingeschränkte gastrointestinale Resorption und deutet darauf hin, dass über 80 % der systemischen Exposition gegenüber Glycopyrronium aus der Resorption in der Lunge stammt. Nach wiederholter Inhalation von täglich zwei Dosen zwischen 12,5 und 50 Mikrogramm mittels Dosieraerosol bei COPD-Patienten zeigte Glycopyrronium eine lineare Pharmakokinetik mit geringer systemischer Akkumulation im *Steady State* (medianes Akkumulationsverhältnis 2,2–2,5).

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_d) von inhaliertem Glycopyrronium war im Vergleich zu einer intravenösen Infusion erhöht (6.420 l versus 323 l), was auf die langsamere Elimination nach Inhalation zurückzuführen ist.

Biotransformation

Das Stoffwechsellmuster von Glycopyrronium *in vitro* (Lebermikrosomen und Hepatozyten von Menschen, Hunden, Ratten, Mäusen und Kaninchen) war zwischen den verschiedenen Arten ähnlich und die Hauptstoffwechselreaktion war die Hydroxylierung des Phenyl- oder Cyclopentylrings. CYP2D6 ist das einzige Enzym, das am Stoffwechsel von Glycopyrronium beteiligt ist.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium bei gesunden Probanden betrug nach intravenöser Injektion ungefähr 6 Stunden, während sie nach Inhalation bei COPD-Patienten im *Steady State* von 5 bis 12 Stunden reichte. Nach einer einzelnen intravenösen Injektion von Glycopyrronium wurden 40 % der Dosis innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Bei COPD-Patienten, die wiederholt zweimal tägliche Inhalationen von Glycopyrronium

erhielten, betrug der Anteil der mit dem Urin ausgeschiedenen Dosis im *Steady State* 13,0 % bis 14,5 %. Die mittlere renale Clearance war über den getesteten Dosisbereich und nach einmaliger und wiederholter Inhalation ähnlich (Bereich: 281–396 ml/min).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie

In einer Inhalationsstudie mit telemetrisch überwachten Hunden war das kardiovaskuläre System ein wesentliches Zielsystem für die akuten Auswirkungen von Trimbow (Anstieg der Herzfrequenz, Abfall des Blutdrucks, EKG-Veränderungen unter höheren Dosen), die wahrscheinlich überwiegend auf die Beta-2-adrenerge Aktivität von Formoterol und die anti-muskarinische Aktivität von Glycopyrronium zurückzuführen waren. Es ergaben sich keine Hinweise auf überadditive Wirkungen der Dreifachkombination im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien mit wiederholter Inhalation von Trimbow an Ratten und Hunden von bis zu 13 Wochen Dauer bestanden die hauptsächlich beobachteten Veränderungen in Auswirkungen auf das Immunsystem (vermutlich aufgrund systemischer Kortikosteroidwirkungen von Beclometasondipropionat und seinem aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat) und auf das kardiovaskuläre System (vermutlich in Zusammenhang mit der Beta-2-adrenergen Aktivität von Formoterol und der anti-muskarinischen Aktivität von Glycopyrronium). Das toxikologische Profil der Dreifachkombination entsprach dem der Einzelwirkstoffe und ging weder mit einer relevanten Zunahme der Toxizität noch mit unerwarteten Befunden einher.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Beclometasondipropionat/Beclometason-17-monopropionat wurden für reproduktionstoxische Wirkungen bei Ratten wie z. B. Beeinträchtigung von Empfängnisrate, Fertilitätsindex und Parametern der frühen Embryonalentwicklung (Implantationsverlust), verzögerte Knochenbildung und vermehrtes Auftreten von viszeralen Abweichungen verantwortlich gemacht. Tokolytische und antimuskarinische Wirkungen wurden dagegen der Beta-2-adrenergen Aktivität von Formoterol und der anti-muskarinischen Aktivität von Glycopyrronium zugeschrieben, welche bei trächtigen Ratten Auswirkungen auf die Spätphase der Trächtigkeit und/oder die frühe Laktationsphase mit anschließendem Verlust der Jungtiere hatten.

Genotoxizität

Die Genotoxizität von Trimbow wurde nicht untersucht, jedoch haben die Einzelwirkstoffe in den herkömmlichen Testsystemen keine genotoxische Aktivität gezeigt.

Kanzerogenes Potential

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Trimbow durchgeführt. In einer 104-wöchigen Inhalationsstudie zum kanzerogenen Potential an Ratten und einer 26-wöchigen Studie zum kanzerogenen Potential bei oraler Applikation bei transgenen Tg-rasH2-Mäusen zeigte Glycopyrroniumbromid kein kanzerogenes Potential.

Veröffentlichte Daten zu Langzeitstudien mit Beclometasondipropionat und Formoterolformarat an Ratten ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes kanzerogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol
Salzsäure
Norfluran (Treibmittel)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Druckbehältnis mit 60 Hüben
20 Monate.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 2 Monate bei 25 °C nachgewiesen.

Nach Abgabe kann das Arzneimittel für maximal 2 Monate bei einer Temperatur von bis zu 25 °C gelagert werden.

Druckbehältnis mit 120 Hüben
21 Monate.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 3 Monate bei 25 °C nachgewiesen.

Nach Abgabe kann das Arzneimittel für maximal 3 Monate bei einer Temperatur von bis zu 25 °C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.
Keinen Temperaturen über 50 °C aussetzen.
Druckbehältnis nicht durchbohren.

Packungen mit 1 Behältnis (60 Hübe oder 120 Hübe)

Vor Abgabe:

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Mehrfachpackungen mit 2 oder 3 Behältnissen (jeweils 120 Hübe)

Vor und nach Abgabe:

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Vor der Anwendung sollten die Patienten den Inhalator aus dem Kühlschrank nehmen und einige Minuten warten, bis sich die Lösung erwärmt hat.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Druckbehältnis (aus beschichtetem Aluminium) mit Dosierventil. Das Druckbehältnis befindet sich in einem Inhalator aus Polypropylen, der mit einem Mundstück und einem Dosiszähler (bei Druckbehältnissen mit 60 Hüben oder 120 Hüben) sowie einer Schutzkappe aus Polypropylen für das Mundstück ausgestattet ist.

Packungsgrößen:
Packung mit 1 Behältnis mit entweder 60 oder 120 Hüben.

Mehrfachpackung mit 240 Hüben (2 Behältnisse mit jeweils 120 Hüben).

Mehrfachpackung mit 360 Hüben (3 Behältnisse mit jeweils 120 Hüben).

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.

Für Apotheker:

Datum der Abgabe an den Patienten auf der Packung vermerken.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1208/006
EU/1/17/1208/007
EU/1/17/1208/008
EU/1/17/1208/009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

17. Juli 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Chiesi GmbH
Gasstraße 6
22761 Hamburg
Telefon: 040 89724-0
Telefax: 040 89724-212
E-Mail: info.de@chiesi.com

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt