

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trimbow® 88 Mikrogramm/5 Mikrogramm/
9 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 88 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph. Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph. Eur.)).

Jede abgemessene Dosis enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph. Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph. Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph. Eur.)).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Inhalation enthält 9,9 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Inhalation

Weißes oder weißliches Pulver in einem weißen Inhalator (NEXThaler).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarin-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Inhalationen zweimal täglich.

Die maximale Dosis beträgt zwei Inhalationen zweimal täglich.

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 er-

wartete 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

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

Art der Anwendung

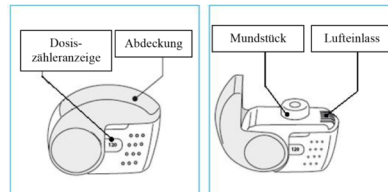
Zur Inhalation.

Der Inhalator ist atmungsgesteuert. 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.

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

Hinweise zur Anwendung



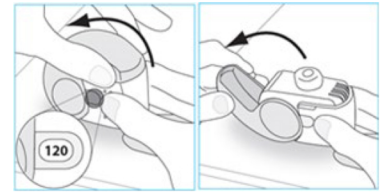
Bei Anwendung eines neuen Inhalators ist der Patient über Folgendes zu informieren

- Falls der Schutzbeutel nicht verschlossen oder falls er beschädigt ist oder wenn der Inhalator zerbrochen oder beschädigt aussieht, soll der Patient den Inhalator zu dem Apotheker zurückbringen, bei dem er ihn erhalten hat, und sich einen neuen Inhalator geben lassen.
- Der Patient soll das Datum des Öffnens des Schutzbeutels auf dem Etikett notieren, das sich auf dem Umkarton befindet.
- Die Dosiszähleranzeige muss „120“ anzeigen. Falls die angezeigte Zahl kleiner als „120“ ist, soll der Patient den Inhalator zu dem Apotheker zurückbringen, bei dem er ihn erhalten hat, und sich einen neuen Inhalator geben lassen.

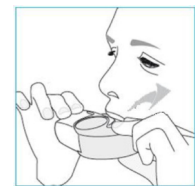
Anwendung des Inhalators

Während der Inhalation aus dem Inhalator soll der Patient aufrecht stehen oder sitzen. Folgende Schritte sind zu befolgen.

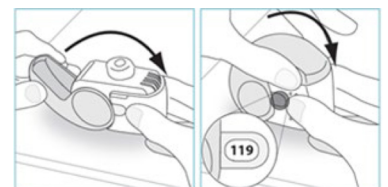
- Der Patient soll den Inhalator senkrecht halten, die Anzahl der Dosen prüfen (Zahlen zwischen „1“ und „120“ zeigen an, dass noch Dosen vorhanden sind) und die Abdeckung vollständig öffnen.



- Der Patient soll langsam und so tief wie es für ihn angenehm ist ausatmen, um die Lunge zu leeren.
- Der Patient soll seine Lippen um das Mundstück schließen, ohne den Lufteinlass zu verdecken oder durch den Lufteinlass zu inhalieren.
- Der Patient soll kräftig und tief durch den Mund einatmen. Wenn er die Dosis erhält, wird der Patient möglicherweise einen Geschmack wahrnehmen und/oder ein Klicken hören bzw. spüren.



- Anschließend soll der Patient den Inhalator vom Mund nehmen, den Atem so lange wie möglich anhalten (5–10 Sekunden) und dann langsam ausatmen. Der Patient soll nicht in den Inhalator hinein ausatmen.
- Nach der Anwendung soll der Patient den Inhalator wieder senkrecht halten, die Abdeckung vollständig schließen und den Dosiszähler überprüfen, um sicherzugehen, dass dieser um eins heruntergezählt hat.



- Falls eine weitere Dosis angewendet werden muss, sind die Schritte 1–6 zu wiederholen.

HINWEIS: Wenn die Abdeckung geschlossen wird, der Patient aber nicht durch den Inhalator inhaliert hat, geht die Anzahl der Inhalationen in der Anzeige auf dem Gehäuse nicht zurück. Der Patient ist anzuweisen, die Abdeckung des Inhalators nur bei Bedarf zu öffnen. Falls der Patient den Inhalator geöffnet, aber nicht inhaliert hat, und die Abdeckung wieder geschlossen wird, wird die Dosis zurück in das Pulverreservoir im Inneren des Inhalators geleitet. Die nächste Dosis kann sicher inhaliert werden.

Reinigung

Normalerweise ist es nicht nötig, den Inhalator regelmäßig zu reinigen. Nach der Anwendung kann der Patient den Inhalator mit einem trockenen Tuch/Kosmetiktuch reinigen, jedoch nicht mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten.

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 sollte 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.

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.

Pneumonie bei COPD-Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden.

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

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

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

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 mittelhohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids; zudem treten diese Wirkungen viel weniger wahrscheinlich auf als mit oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing-Syndrom, cushingoides Erscheinungsbild, 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.

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.

Lactosegehalt

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Lactose enthält geringe Mengen Milcheiweiß, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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 Hemmung 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

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.

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 Beein-

trächtigung 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

In einer 4-wöchigen Studie waren die Sicherheitsprofile von Trimbow Pulver zur Inhalation vergleichbar mit denen von Trimbow Druckgasinhalation, Lösung.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit COPD oder Asthma unter Trimbow Druckgasinhalation, Lösung 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. Unter Trimbow Pulver zur Inhalation wurde in vergleichbarer Häufigkeit bei 2 Patienten (0,6 %) über Mundtrockenheit berichtet.

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 4

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.

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), Extrasystolen (ventrikulär ¹ und supraventrikulär), 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.

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-Ver-

hältnisses 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>
anzugehen.

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, Symptommetika 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 Trockenpulverformulierung, die in einem extrafeinen Aerosol mit extrafeinen Partikeln 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

Trimbow Pulver zur Inhalation

Das Entwicklungsprogramm von Trimbow Pulver zur Inhalation wurde mit BDP/FF/G 88/5/9 durchgeführt und umfasste eine 4-wöchige Nichtunterlegenheitsstudie. Bei der Studie TRI-D handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Double-Dummy-Studie mit einem 3-Wege-Crossover-Design. Es wurden drei je 4 Wochen dauernde Behandlungsphasen mit BDP/FF/G Pulver zur Inhalation, BDP/FF/G Druckgasinhalation, Lösung, und einer Fixdosiskombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung, verglichen. Die teilnehmenden Patienten hatten eine stabile, mittelgradig bis schwere COPD. Sie erhielten jeweils zweimal täglich 2 Inhalationen und zwischen den Behandlungsphasen lag eine 2-wöchige Auswaschphase. Die co-primären Wirksamkeitseindpunkte waren die Veränderung der FEV₁-AUC_{0–12 h} gegenüber dem Ausgangswert (zeitlich normalisiert) und die Prä-Dosis FEV₁ (Trough-FEV₁) nach 24 Stunden an Tag 28.

Auswirkungen auf die Lungenfunktion

Es wurden 366 Patienten randomisiert. Für beide co-primären Endpunkte konnte die Nichtunterlegenheit von BDP/FF/G Pulver zur Inhalation gegenüber BDP/FF/G Druckgasinhalation, Lösung, nachgewiesen werden. Die Untergrenzen des Konfidenzintervalls für die bereinigten mittleren Differenzen liegen dabei oberhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze von –50 ml: die bereinigten mittleren Differenzen (95 %-KI) betragen –20 ml (–35; –6) für die FEV₁-AUC_{0–12 h} und 3 ml (–15; 20) für die Prä-Dosis FEV₁ (Trough-FEV₁) nach 24 Stunden an Tag 28.

Beide Darreichungsformen von BDP/FF/G führten zu einer signifikanten Verbesserung der FEV₁-AUC_{0–12 h} im Vergleich zur Fixdosiskombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol Druckgasinhalation, Lösung: um 85 ml (95 %-KI: 70; 99) für das Pulver zur Inhalation und um 105 ml (95 %-KI: 90; 120) für die Druckgasinhalation, Lösung (p < 0,001 für beide).

Inspiratorischer Fluss

Es wurde eine unverblindete Placebostudie durchgeführt, um zu bestätigen, dass der durch den Inhalator erzielbare inspiratorische Fluss nicht durch Alter, Art der Erkrankung und Krankheitsschweregrad des Patienten beeinflusst wird und daher bei allen Patienten eine Aktivierung und Wirkstoffzufuhr aus dem Gerät erreicht werden kann. Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patien-

ten in jeder Alters- und Krankheitsgruppe, die in der Lage waren, den Inhalator zu aktivieren. An der Studie nahmen 89 Patienten im Alter von 5–84 Jahren teil, darunter auch Patienten mit mittelgradig schwerem und schwerem Asthma (FEV₁ > 60 % bzw. ≤ 60 % vom Soll) sowie Patienten mit mittelgradig schwerer und schwerer COPD (FEV₁ ≥ 50 % bzw. < 50 % vom Soll). Unabhängig von Alter sowie Art und Schwere der Erkrankung waren alle Patienten in der Lage, einen für die Aktivierung des Inhalators ausreichenden inspiratorischen Fluss zu erzeugen. In einer weiteren unverblindeten Placebostudie konnten Patienten mit leichter bis schwerer COPD – unabhängig von ihren funktionellen Einschränkungen – den Inhalator effektiv aktivieren und anwenden.

Trimbow Druckgasinhalation, Lösung

Das Entwicklungsprogramm von Trimbow Druckgasinhalation, Lösung zur COPD wurde mit BDP/FF/G 87/5/9 durchgeführt und umfasste zwei 52-wöchige aktiv kontrollierte Studien. In der TRILOGY-Studie wurde BDP/FF/G verglichen mit einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6 Mikrogramm (zwei Inhalationen zweimal täglich) (1.368 randomisierte Patienten). In der TRINITY-Studie wurde BDP/FF/G verglichen mit Tiotropium 18 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich). Zusätzlich wurden die Wirkungen verglichen mit einer freien Dreifachkombination, bestehend aus einer fixen Kombination Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6 Mikrogramm (entsprechend einer abgegebenen Dosis von 84,6/5,0 Mikrogramm; zwei Inhalationen zweimal täglich) plus Tiotropium 18 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich) (2.691 randomisierte Patienten). In der Studie TRIBUTE wurde BDP/FF/G mit einer Fixkombination aus Indacaterol/Glycopyrronium 85/43 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich) verglichen (1.532 randomisierte Patienten).

Reduktion von COPD-Exazerbationen

BDP/FF/G verringerte die Häufigkeit mittelschwerer/schwerer Exazerbationen über 52 Wochen um 23 % im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol (Rate: 0,41 versus 0,53 Ereignisse pro Patient pro Jahr; p = 0,005), um 20 % im Vergleich zu Tiotropium (Rate: 0,46 versus 0,57 Ereignisse pro Patient pro Jahr; p = 0,003) und um 15 % im Vergleich zu einer Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium (Rate: 0,50 versus 0,59 Ereignisse pro Patient pro Jahr; p = 0,043). Beim Vergleich von BDP/FF/G mit der freien Dreifachkombination aus der Fixkombination Beclometasondipropionat und Formoterol plus Tiotropium wurden keine Unterschiede beobachtet (Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen: 0,46 versus 0,45 Ereignisse pro Patient pro Jahr).

Auswirkungen auf die Lungenfunktion

Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol war die Prä-Dosis FEV₁ unter BDP/FF/G nach 28 Tagen um 71 ml, nach 26 Behandlungswochen um 81 ml und nach 52 Behandlungswochen um 63 ml verbessert. Im Vergleich zu Tiotropium war die Prä-Dosis

FEV₁ unter BDP/FF/G nach 26 Behandlungswochen um 51 ml und nach 52 Behandlungswochen um 61 ml verbessert. Diese Verbesserungen waren statistisch signifikant ($p < 0,001$). Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium war die durchschnittliche Prä-Dosis FEV₁ unter BDP/FF/G während der 52 Behandlungswochen um 22 ml ($p = 0,018$) verbessert. Vergleichbare Verbesserungen waren, wenngleich nicht statistisch signifikant, in den Wochen 26 und 52 zu sehen.

Beim Vergleich von BDP/FF/G mit der freien Dreifachkombination aus einer Fixkombination Beclometasondipropionat und Formoterol plus Tiotropium wurden keine Unterschiede festgestellt (Unterschied bei der Prä-Dosis FEV₁ von 3 ml nach 52 Behandlungswochen).

Auswirkungen auf die Symptomatik

BDP/FF/G war einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol, zu Tiotropium sowie einer Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (bestimmt als Gesamtscore in *Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ)*) statistisch signifikant überlegen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trimbow eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in COPD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Trimbow – Fixe Kombination

Die Pharmakokinetik von Beclometasondipropionat (und seinem aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat), Formoterol und Glycopyrroniumbromid wurde im Rahmen einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden untersucht. Es erfolgte ein Vergleich von Trimbow Pulver zur Inhalation mit der Druckgasinhalation, Lösung. Bei beiden Formulierungen wurden Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat und Glycopyrroniumbromid in einer Stärke von 100/6/12,5 µg/Inhalation angewendet (8 Inhalationen entsprechend einer Gesamtdosis von 800/48/100 µg). Um die Resorption der Wirkstoffe sowohl in der Lunge als auch im Gastrointestinaltrakt zu berücksichtigen, wurde die relative systemische Gesamtexposition ohne die Einnahme von Aktivkohle beurteilt. Zur Untersuchung der relativen Bioverfügbarkeit in der Lunge kam hingegen eine Einnahme von Aktivkohle zum Einsatz, um eine Wirkstoffresorption im Gastrointestinaltrakt auszuschließen.

Beclometasondipropionat wurde rasch resorbiert; sowohl für Trimbow Pulver zur Inhalation als auch für die Druckgasinhalation, Lösung, wurde die Plasmaspizienkonzentration 10 min nach Dosisgabe erreicht. Die Anwendung des Pulvers zur Inhalation führte im Vergleich zur Druckgasinhalation, Lösung, zu einer höheren systemischen Gesamtexposition (1,2-fach für die C_{max} und 2,4-fach für die AUC₀₋₁) und Bioverfügbarkeit in der Lunge (1,3-fach für die C_{max} und 2,5-fach für die AUC₀₋₁). Es kam schnell zu

einer Bildung von Beclometason-17-monopropionat; der Peak der Plasmakonzentration wurde etwa 15–30 min nach Verabreichung des Arzneimittels erreicht. Ein Vergleich der systemischen Gesamtexposition ergab für das Pulver zur Inhalation niedrigere Werte als bei der Druckgasinhalation, Lösung (–17 % für die C_{max} und –16 % für die AUC₀₋₁). Die Bioverfügbarkeit in der Lunge war hinsichtlich der AUC₀₋₁ äquivalent, in Bezug auf die C_{max} jedoch etwas geringer (–13 %).

Formoterol wurde rasch resorbiert; für beide Formulierungen (Pulver zur Inhalation und Druckgasinhalation, Lösung) zeigte sich der Peak der Plasmakonzentration 10 min nach Dosisgabe. Die Anwendung des Pulvers zur Inhalation führte im Vergleich zur Druckgasinhalation, Lösung, zu einer höheren systemischen Gesamtexposition (1,6-fach für die C_{max} und 1,2-fach für die AUC₀₋₁) und Bioverfügbarkeit in der Lunge (1,8-fach für die C_{max} und 1,9-fach für die AUC₀₋₁).

Das pharmakokinetische Profil von Glycopyrroniumbromid war durch eine rasche Resorption gekennzeichnet; die Plasmaspizienkonzentration wurde sowohl beim Pulver zur Inhalation als auch bei der Druckgasinhalation, Lösung, 10 min nach Dosisgabe erreicht. Die systemischen Gesamtexpositionen waren für beide Formulierungen äquivalent, bei einer Beurteilung in Hinblick auf die Maximalkonzentration war der Wert für das Pulver zur Inhalation gegenüber der Druckgasinhalation, Lösung, jedoch 2,2-mal höher. Die Bioverfügbarkeit in der Lunge war für das Pulver zur Inhalation höher: die C_{max} war um das 2,9-Fache und die AUC₀₋₁ um das 1,2-Fache erhöht.

Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung

Die systemische Exposition (AUC₀₋₁) 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 Beclometasondipropionat 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. Plasmaspizienkonzentrationen 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 Plasmakonzentrationen, 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 Beclometa-

son-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 anti-muskarinische 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 Formoterolformulat an Ratten ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes kanzerogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (kann Milcheiweiß enthalten)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

21 Monate.

Nach dem Öffnen des Schutzbeutel darf das Arzneimittel nicht länger als 6 Wochen verwendet werden und ist an einem trockenen Ort aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Den Inhalator in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen, und erst unmittelbar vor der ersten Anwendung aus dem Schutzbeutel nehmen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bei dem Inhalator handelt es sich um einen weißen Inhalator mit einer grauen Abdeckung für das Mundstück und einem Zähler für die Inhalationen. Der Inhalator besteht aus einem Gehäuse, dessen unterer Teil eine Anzeige für die verbliebenen Inhalationen enthält, und einer integrierten Abdeckung. Beim Öffnen der Abdeckung, die auch den Dosiszählmechanismus steuert, wird ein Mundstück sichtbar, über das das Arzneimittel inhaliert wird.

Der untere Gehäuseteil und das Mundstück bestehen aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und die Abdeckung aus Polypropylen.

Der Inhalator befindet sich in einem verschweißten Schutzbeutel aus Polyamid/Aluminium/Polyethylen (PA/Al/PE) oder Polyethylenterephthalat/Aluminium/Polyethylen (PET/Al/PE).

Packungsgrößen:

Packung mit 1 Inhalator mit 120 Inhalationen
Mehrfachpackung mit 240 Inhalationen (2 Inhalatoren mit je 120 Inhalationen).

Mehrfachpackung mit 360 Inhalationen (3 Inhalatoren mit je 120 Inhalationen).

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1208/010
EU/1/17/1208/011
EU/1/17/1208/012

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