

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension.

Weißer Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Dieses Arzneimittel kann bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörung in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Ebenfalls kann es bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz in der empfohlenen

Dosierung angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Hinweise zur Anwendung

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

Hinweis: Es ist wichtig, den Patienten anzuweisen:

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht zur Akuttherapie

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

Paradoxe Bronchospasmus

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

Verschlechterung der Erkrankung

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

Kardiovaskuläre Wirkungen

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

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

Systemische Nebenwirkungen von Kortikosteroiden

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

Sehstörungen

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

Umstellung von einer oralen Behandlung auf die Inhalationsbehandlung

Bei Patienten, die von einer Behandlung mit oralen Steroiden umgestellt werden, ist besondere Vorsicht geboten, da bei diesen weiterhin für einen erheblichen Zeitraum ein Risiko für eine eingeschränkte Nebennierenrindenfunktion besteht. Bei Patienten, die mit hochdosierten Kortikosteroiden oder über einen längeren Zeitraum mit inhalativen Kortikosteroiden in der höchsten

empfohlenen Dosis behandelt wurden, kann dieses Risiko ebenfalls bestehen. Wenn diese Patienten starkem Stress ausgesetzt werden, können Anzeichen und Symptome von Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten. In Phasen erhöhter Stressbelastung oder bei geplanten Operationen sollte eine zusätzliche Gabe systemischer Kortikosteroide in Betracht gezogen werden.

Pneumonie bei COPD-Patienten

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

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

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

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

Hypokaliämie

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

Hyperglykämie

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

Begleiterkrankungen

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

Anticholinerge Wirkung

Aufgrund seiner anticholinergen Wirkung sollte dieses Arzneimittel bei Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie, Harnverhalt oder Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome eines Engwinkelglaukoms unterrichtet und darüber informiert werden, nach Auftreten von Anzeichen oder Symptomen das Arzneimittel nicht weiter anzuwenden und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Andere Anticholinergika und Sympathomimetika

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

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

Arzneimittelinduzierte Hypokaliämie

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

Betablocker

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

Andere pharmakodynamische Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Antihistaminika, Monoaminoxidase-Inhibitoren, trizyklischen Antidepressiva und Phenothiazinen kann das QT-Intervall verlängern und die Gefahr von ventrikulären Arrhythmien erhöhen. Darüber hinaus können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz von Beta-2-Sympathomimetika beeinträchtigen.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Daten zur Anwendung von inhaliertem Budesonid bei mehr als 2500 exponierten Schwangerschaften deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für teratogene Wirkungen im Zusammenhang mit Budesonid hin. Einzeldosis-Studien bei Menschen zeigten, dass sehr geringe Mengen von Glycopyrronium die Plazentaschranke passierten.

Es gibt keine Erfahrung oder Nachweise von Sicherheitsproblemen bezüglich der Anwendung des Treibgases Norfluran (HFA134a) während der Schwangerschaft oder Stillzeit. Studien zur Wirkung von HFA134a auf die reproduktive Funktion und die embryofetale Entwicklung bei Tieren zeigten jedoch keine klinisch relevanten nachteiligen Auswirkungen.

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

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

Stillzeit

Eine klinische Pharmakologie-Studie hat gezeigt, dass inhaliertes Budesonid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Budesonid wurde jedoch nicht in den Blutproben gestillter Kinder nachgewiesen. Auf Grundlage pharmakokinetischer Parameter wird die Plasmakonzentration im Kind auf weniger als 0,17 % der Plasmakonzentration der Mutter geschätzt. Daher werden keine Wirkungen von Budesonid auf gestillte Kinder erwartet, deren Mütter therapeutische Dosen dieses Arzneimittels erhalten. Es ist nicht bekannt, ob Glycopyrronium oder Formoterol in die Muttermilch übergehen. Für Ratten wurden Hinweise auf einen Übergang von Glycopyrronium und Formoterol in die Muttermilch berichtet.

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil ist durch Klasseneffekte von Kortikosteroiden, Anticholinergika und Beta2-Adrenozeptoragonisten charakterisiert, die mit den einzelnen Bestandteilen der Kombination in Zusammenhang stehen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten, die dieses Arzneimittel erhielten, gemeldet wurden, waren Pneumonie (4,6 %), Kopfschmerzen (2,7 %) und Harnwegsinfektionen (2,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Systemorganklasse

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Oropharyngeale Candida-Infektion Pneumonie	Häufig
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen	Gelegentlich
	Angioödem	Nicht bekannt

<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Anzeichen und Symptome glukokortikoidüblicher Wirkungen, z. B. Unterfunktion der Nebennierenrinde	Sehr selten
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Hyperglykämie	Häufig
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Angstzustände Schlafstörungen	Häufig
	Depression Agitiertheit Unruhe Nervosität	Gelegentlich
	Verhaltensstörungen	Sehr selten
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindelgefühl Tremor	Gelegentlich
<i>Augenerkrankungen</i>	Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4) Katarakt Glaukom	Nicht bekannt
<i>Herzerkrankungen</i>	Palpitationen	Häufig
	Angina pectoris Tachykardie Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolen)	Gelegentlich
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>	Dysphonie Husten	Häufig
	Reizungen im Rachenraum Bronchospasmus	Gelegentlich
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Übelkeit	Häufig
	Mundtrockenheit	Gelegentlich
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Blutergüsse	Gelegentlich
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Muskelkrämpfe	Häufig
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Harnwegsinfektionen	Häufig
	Harnverhalt	Gelegentlich
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Brustschmerz	Gelegentlich

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pneumonie

KRONOS war eine 24-wöchige Studie mit insgesamt 1896 Patienten mit moderater bis sehr schwerer COPD (mittlere post-bronchodilatatorische FEV₁ beim Screening 50 % des vorhergesagten Werts, Standardabweichung [SD] 14 %), von denen 26 % im Jahr vor Eintritt in die Studie eine COPD-Exazerbation erfahren hatten. Die Inzidenz der bis Woche 24 gemeldeten Pneumonie-Ereignisse betrug 1,9 % (12 Patienten) für Trixeo Aerosphere (n=639), 1,6 % (10 Patienten) für Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium (FOR/GLY) MDI (*metered dose inhaler*, Dosieraerosol) 5/7,2 Mikrogramm (n=625), 1,9 % (6 Patienten) für Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 Mikrogramm (n=314) und 1,3 % (4 Patienten) für offenes Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid Turbohaler (FOR/BUD) TBH

6/200 Mikrogramm (n=318). In KRONOS traten keine tödlichen Fälle von Pneumonie im Zusammenhang mit Trixeo Aerosphere auf.

ETHOS war eine 52-wöchige Studie mit insgesamt 8529 Patienten (in der Sicherheitspopulation) mit moderater bis sehr schwerer COPD und moderaten bis schweren Exazerbationen innerhalb der vorhergehenden 12 Monate (mittlere post-bronchodilatatorische FEV₁ beim Screening 43 % des vorhergesagten Werts, SD 10 %) in der Anamnese. Die Inzidenz der bestätigten Pneumonien betrug 4,2 % (90 Patienten) für Trixeo Aerosphere (n=2144), 3,5 % (75 Patienten) für Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium/Budesonid (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 Mikrogramm (n=2124), 2,3 % (48 Teilnehmer) für FOR/GLY MDI 5/7,2 Mikrogramm (n=2125) und 4,5 % (96 Teilnehmer) für FOR/BUD MDI 5/160 Mikrogramm (n=2136). In ETHOS traten während der Behandlungsphase der Studie fünf tödliche Pneumonie-Fälle auf (zwei unter FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80; drei unter FOR/GLY MDI und keiner unter Trixeo Aerosphere).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

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

Methylcholin und Acetylcholin induzierten bronchokonstriktiven Wirkungen war dosisabhängig und hielt länger als 12 Stunden an.

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

Klinische Wirksamkeit

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

ETHOS war eine 52-wöchige Studie (n=8588 randomisiert; 60 % männlich, Durchschnittsalter 65 Jahre), in der zwei Inhalationen zweimal täglich von Trixeo Aerosphere mit Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 Mikrogramm und Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 Mikrogramm miteinander verglichen wurden. Die Patienten hatten moderate bis sehr schwere COPD (post-bronchodilatatorische FEV₁ ≥ 25 % bis < 65 % des vorhergesagten Werts) und mussten in der Vorgeschichte eine oder mehrere moderate oder schwere COPD-Exazerbationen im Jahr vor dem Screening aufweisen. Die Anteile der Patienten mit moderater, schwerer und sehr schwerer COPD lagen im Verhältnis zu 29 %, 61 % bzw. 11 %. Die mittlere Baseline-FEV₁ über alle Gruppen hinweg betrug 1021-1066 ml. Während des Screenings betrug das prozentuale mittlere post-bronchodilatatorische vorhergesagte FEV₁ 43 % und der mittlere CAT-Score betrug 19,6. Der primäre Endpunkt der ETHOS-Studie war die Rate der moderaten oder schweren COPD-Exazerbation unter Behandlung mit Trixeo Aerosphere im Vergleich zu FOR/GLY MDI und FOR/BUD MDI.

KRONOS war eine 24-wöchige Studie (n=1902 randomisiert; 71 % männlich, Durchschnittsalter 65 Jahre), in der zwei Inhalationen zweimal täglich von Trixeo Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7,2 Mikrogramm, FOR/BUD MDI 5/160 Mikrogramm und dem offenen Vergleichspräparat Formoterolfumarat-Dihydrat/Budesonid Turbohaler (FOR/BUD TBH) 6/200 Mikrogramm miteinander verglichen wurden. Die Patienten hatten moderate bis sehr schwere COPD (post-bronchodilatatorische FEV₁ ≥ 25 % bis < 80 % des vorhergesagten Werts). Die Anteile der Patienten mit moderater, schwerer und sehr schwerer COPD lagen im Verhältnis von 49 %, 43 % bzw. 8 %. Die mittlere Baseline-FEV₁ betrug über alle Gruppen hinweg 1050-1193 ml, und während der Screening-Periode betrug die mittlere vorhergesagte post-bronchodilatatorische FEV₁ 50 %, mehr als 26 % der Patienten gaben eine Vorgeschichte mit einer oder mehreren moderaten oder schweren COPD-Exazerbationen im vorhergehenden Jahr an, und der mittlere CAT-Score betrug 18,3. Bei einer Subgruppe der Patienten wurde die Therapie um 28 Wochen verlängert, so dass die Behandlung bis zu 52 Wochen umfasste. Der primäre Endpunkt der KRONOS Studie war die FEV₁ *area under the curve* von 0 - 4 Stunden (FEV₁ AUC₀₋₄) unter Behandlung über 24 Wochen für Trixeo Aerosphere im Vergleich zu FOR/BUD MDI sowie die Veränderung des Ausgangswertes gegenüber dem *trough* FEV₁ unter Behandlung am Morgen über 24 Wochen für Trixeo Aerosphere im Vergleich zu FOR/GLY MDI.

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

Wirkung auf Exazerbationen

Moderate oder schwere Exazerbationen:

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

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

Schwere Exazerbationen (mit Krankenhauseinweisung oder Todesfolge):

In ETHOS verringerte Trixeo Aerosphere zahlenmäßig die Jahresrate schwerer Exazerbationen unter Behandlung um 16 % (95%-KI: -3, 31; $p = 0,0944$) im Vergleich zu FOR/GLY MDI (Rate: 0,13 vs. 0,15 Ereignisse pro Patientenjahr) und es verringerte signifikant die Jahresrate schwerer Exazerbationen unter Behandlung um 20 % (95%-KI: 3, 34; $p = 0,0221$) im Vergleich zu FOR/BUD MDI (Rate: 0,13 vs. 0,16 Ereignisse pro Patientenjahr).

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

Wirkungen auf die Lungenfunktion

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

Tabelle 2: Lungenfunktionsanalyse – ETHOS (spirometrische Teilstudie)

	Trixeo Aerosphere (n=747)	FOR/GLY MDI (n=779)	FOR/BUD MDI (n=755)	Behandlungsdifferenz 95%-KI	
				Trixeo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI
Prä-Dosis FEV_{1-} (ml) über 24 Wochen, LS mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) $p < 0,0001$	76 ml (58, 94) $p < 0,0001^{\#}$
FEV_1 AUC ₀₋₄ über 24 Wochen; LS mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) $p < 0,0001^{\#}$	99 ml (82, 117) $p < 0,0001$

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

Tabelle 3: Lungenfunktionsanalysen – KRONOS

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

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

Symptomerleichterung

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Anwendung von Bedarfsmedikation

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Wirkung eines Spacers

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

Resorption

Budesonid

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

Glycopyrronium

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

Formoterol

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

Verteilung

Budesonid

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

Glycopyrronium

Das geschätzte Verteilungsvolumen im *Steady State* für Glycopyrronium beträgt gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 5500 l. Im Konzentrationsbereich von 2-500 nmol/l lag die Plasmaproteinbindung von Glycopyrronium zwischen 43 % und 54 %.

Formoterol

Das geschätzte Verteilungsvolumen im *Steady State* für Formoterol beträgt gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 2400 l. Im Konzentrationsbereich von 10-500 nmol/l lag die Plasmaproteinbindung von Formoterol zwischen 46 % und 58 %.

Biotransformation

Budesonid

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

Glycopyrronium

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

Formoterol

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

Elimination

Budesonid

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

Glycopyrronium

Nach intravenöser Gabe einer 0,2-mg-Dosis radioaktiv markierten Glycopyrroniums wurden 85 % der Dosis 48 Stunden nach der Gabe im Urin nachgewiesen. Ein Teil der radioaktiven Dosis wurde auch in der Gallenflüssigkeit nachgewiesen. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium betrug gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 15 Stunden.

Formoterol

Die Ausscheidung von Formoterol wurde an sechs gesunden Teilnehmern untersucht, die radioaktiv markiertes Formoterol gleichzeitig peroral und intravenös erhielten. In dieser Studie wurden 62 % des radioaktiv markierten Formoterols über den Urin und 24 % über die Fäzes ausgeschieden. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Formoterol betrug gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse 10 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, Ethnie und Gewicht

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine pharmakokinetischen Studien mit diesem Arzneimittel durchgeführt. Da Budesonid und Formoterol jedoch primär über die Leber ausgeschieden werden, kann bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung von einer erhöhten Exposition

ausgegangen werden. Glycopyrronium wird primär über die Nieren aus dem systemischen Kreislauf ausgeschieden, daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die systemische Exposition beeinflusst.

Nierenfunktionsstörung

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Formoterol haben bei hoher systemischer Exposition bei männlichen Ratten eine leicht reduzierte Fertilität und Implantationsverluste, ebenso wie ein vermindertes frühes postnatales Überleben und Geburtsgewicht bei systemischen Expositionen, die deutlich über denen liegen, die bei der klinischen Anwendung erreicht werden, gezeigt. Bei Ratten und Mäusen, die Formoterol erhielten, wurde eine leichte Zunahme der Inzidenz von Leiomyomen des Uterus beobachtet; ein Effekt, der als Klasseneffekt bei Nagetieren nach einer Langzeitexposition mit hohen Dosen von Beta2-Adrenozeptoragonisten angesehen wird.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Norfluran
Colfoscerilstearat
Calciumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 3 Monate verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packung mit 1 Inhalator mit 120 Sprühstößen.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Das Druckbehältnis darf nicht zerbrochen, durchstochen oder verbrannt werden, selbst wenn es anscheinend leer ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1498/002 120 Sprühstöße

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – EINZELNER INHALATOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension
Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium/Budesonid

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Norfluran, Colfoscerilstearat und Calciumchlorid.
Enthält fluoridierte Treibhausgase.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Druckgasinhalation, Suspension.
120 Sprühstöße (1 Inhalator)

5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Zur Inhalation
Hier öffnen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITER(E) WARNHINWEIS(E), FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 3 Monate verwenden

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1498/002 120 Sprühstöße

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

trixeo aerosphere

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension
Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium/Budesonid

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Norfluran, Colfoscerilstearat und Calciumchlorid.
Enthält fluoridierte Treibhausgase.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Druckgasinhalation, Suspension.
Mehrfachpackung: 360 Sprühstöße (3 Packungen mit je 120 Sprühstößen)

5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Zur Inhalation

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITER(E) WARNHINWEIS(E), FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 3 Monate verwenden

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

trixeo aerosphere

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNERER UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension
Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium/Budesonid

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Norfluran, Colfoscerilstearat und Calciumchlorid.
Enthält fluoridierte Treibhausgase.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Druckgasinhalation, Suspension.
120 Sprühstöße (1 Inhalator). Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor der Anwendung gut schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Zur Inhalation
Hier öffnen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITER(E) WARNHINWEIS(E), FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 3 Monate verwenden

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

trixeo aerosphere

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

FOLIENBEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension
Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium/Budesonid

2. NAMEN DER PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMER

AstraZeneca

3. VERFALLDATUM

EXP
Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 3 Monate verwenden

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Zur Inhalation
Packungsbeilage beachten.
Vor der Anwendung gut schütteln.
Trockenmittel nicht schlucken.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

INHALATOR ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 µg Druckgasinhalation
Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium/Budesonid
Zur Inhalation

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

4. CHARGENBEZEICHNUNG

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

120 Sprühstöße

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca

Geöffnet am:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DRUCKBEHÄLTNIS ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 µg Druckgasinhalation
Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium/Budesonid
Zur Inhalation

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

120 Sprühstöße

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

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

Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium/Budesonid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Trixeo Aerosphere und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trixeo Aerosphere beachten?
3. Wie ist Trixeo Aerosphere anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trixeo Aerosphere aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
Hinweise zur Anwendung

1. Was ist Trixeo Aerosphere und wofür wird es angewendet?

Trixeo Aerosphere enthält drei Wirkstoffe: Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.), Glycopyrronium und Budesonid.

- Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und Glycopyrronium gehören zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Bronchodilatoren“ bezeichnet werden. Diese wirken auf unterschiedlichen Wegen, um zu verhindern, dass sich die Muskeln zusammenziehen, die die Atemwege umgeben. Sie erleichtern so, dass Luft in die Lunge hinein- und hinausgelangt.
- Budesonid gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Kortikosteroide“ bezeichnet werden. Diese wirken, indem sie Entzündungen in der Lunge verringern.

Trixeo Aerosphere ist ein Inhalator, der von Erwachsenen mit einer Lungenerkrankung, der sogenannten „chronisch obstruktiven Lungenerkrankung“ (oder COPD), einer dauerhaften Erkrankung der Atemwege in der Lunge, angewendet wird.

Trixeo Aerosphere wird angewendet, um das Atmen zu erleichtern und Symptome der COPD wie Kurzatmigkeit, pfeifende Atemgeräusche und Husten zu verbessern. Trixeo Aerosphere kann auch die plötzliche Verschlechterung von COPD-Symptomen (Exazerbationen) verhindern.

Trixeo Aerosphere befördert die Wirkstoffe zu den Atemwegen in Ihrer Lunge, während Sie einatmen. Wenn Sie dieses Arzneimittel regelmäßig zweimal täglich anwenden, wird es helfen, die Auswirkungen der COPD auf Ihr Alltagsleben zu verringern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trixeo Aerosphere beachten?

Trixeo Aerosphere darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.), Glycopyrronium, Budesonid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Trixeo Aerosphere wird als Langzeit-Erhaltungstherapie bei COPD angewendet. **Wenden Sie es nicht zur Behandlung eines plötzlichen Anfalls von Atemnot oder Keuchen an.**

Plötzliche Atemprobleme

Wenn Sie sofort nach der Anwendung von Trixeo Aerosphere ein plötzliches Engegefühl in der Brust, Husten, Keuchen oder Atemnot bekommen:

Brechen Sie die Anwendung ab und suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf (weitere Informationen siehe „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ am Anfang von Abschnitt 4).

Wenn Ihre Atemnot, Brustenge, pfeifenden Atemgeräusche oder das Husten während der Anwendung von Trixeo Aerosphere schlimmer werden, sollten Sie Trixeo Aerosphere weiterhin anwenden, sich aber schnellstmöglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, da Sie möglicherweise eine zusätzliche Behandlung benötigen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie Trixeo Aerosphere anwenden, wenn:

- Sie hohen Blutdruck oder Herzprobleme haben.
- Sie Diabetes (Zuckerkrankheit) haben.
- Sie eine Lungeninfektion haben.
- Sie Schilddrüsenprobleme haben.
- Sie einen niedrigen Kaliumspiegel im Blut haben.
- Sie Prostataprobleme oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben.
- Sie an einer Augenerkrankung leiden, die „Engwinkelglaukom“ genannt wird.
- Sie Nieren- oder Leberprobleme haben.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, dass eines oder mehrere der genannten Gesundheitsprobleme auf Sie zutreffen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Trixeo Aerosphere wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren an.

Anwendung von Trixeo Aerosphere zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel. Trixeo Aerosphere kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Außerdem können einige Arzneimittel einen Einfluss auf die Wirkungsweise von Trixeo Aerosphere haben oder die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel aus der Gruppe der Betablocker, die zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzproblemen (wie Atenolol oder Propranolol) oder zur Behandlung eines Glaukoms (wie Timolol) angewendet werden
- Arzneimittel, die zur Behandlung von Pilzinfektionen angewendet werden, wie Ketoconazol oder Itraconazol
- Arzneimittel, die zur Behandlung von HIV-Infektionen angewendet werden, wie Ritonavir oder Cobicistat
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel in Ihrem Blut senken. Dazu gehören:
 - über den Mund eingenommene Kortikosteroide (wie Prednisolon),

- Diuretika – Arzneimittel, die harntreibend wirken (wie Furosemid oder Hydrochlorothiazid), die zur Behandlung von Bluthochdruck angewendet werden können,
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen (sogenannte Methylxanthine wie Theophyllin),
- alle Arzneimittel, die ähnlich wirken wie Trixeo Aerosphere – wie Tiotropium, Ipratropium, Aclidinium, Umeclidinium oder Salmeterol, Arformoterol, Vilanterol, Olodaterol oder Indacaterol. Wenden Sie Trixeo Aerosphere nicht an, wenn Sie diese Arzneimittel bereits anwenden.
- Arzneimittel, die zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen angewendet werden, wie Amiodaron
- Arzneimittel, die Auswirkungen auf gewisse elektrische Aktivitäten des Herzens haben können (das sogenannte „QT-Intervall“) - dazu gehören Arzneimittel zur Behandlung von:
 - Depressionen (wie Monoaminoxidase-Hemmer oder trizyklische Antidepressiva),
 - bakteriellen Infektionen (wie Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin),
 - allergischen Reaktionen (Antihistaminika).

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Trixeo Aerosphere anwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenden Sie Trixeo Aerosphere nicht an, wenn Sie schwanger sind, außer Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie es anwenden dürfen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn Sie stillen, außer Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie es anwenden dürfen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass sich dieses Arzneimittel auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirkt. Dennoch kann Schwindelgefühl eine gelegentliche Nebenwirkung darstellen, welche Sie beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen berücksichtigen sollten.

3. Wie ist Trixeo Aerosphere anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel Trixeo Aerosphere ist anzuwenden?

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Sprühstöße zweimal täglich - zwei Sprühstöße am Morgen und zwei Sprühstöße am Abend.

Es ist wichtig, dass Sie Trixeo Aerosphere jeden Tag anwenden, auch wenn Sie gerade keine COPD-Symptome haben.

Denken Sie daran: Spülen Sie nach der Anwendung von Trixeo Aerosphere immer Ihren Mund mit Wasser aus. Dies dient dazu, eventuelle Arzneimittelreste aus Ihrem Mund zu entfernen. Spucken Sie dieses Wasser aus – schlucken Sie es nicht hinunter.

Wie ist Trixeo Aerosphere anzuwenden?

Trixeo Aerosphere ist zur Inhalation bestimmt.

Bitte lesen Sie die „Hinweise zur Anwendung“ am Ende dieser Packungsbeilage. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Trixeo Aerosphere anzuwenden ist, fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach.

Anwendung von Trixeo Aerosphere mit einer Inhalationshilfe (Spacer)

Möglicherweise fällt es Ihnen schwer, gleichzeitig einzuatmen und den Inhalator zu betätigen. Wenn dies der Fall ist, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Vielleicht hilft es Ihnen, den Inhalator mit einem „Spacer“ zu verwenden.

Wenn Sie eine größere Menge von Trixeo Aerosphere angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Trixeo Aerosphere angewendet haben, als Sie sollten, sprechen Sie umgehend mit einem Arzt oder Apotheker. Sie benötigen möglicherweise medizinische Hilfe. Möglicherweise bemerken Sie bei sich einen schnelleren Herzschlag, Zittern, Sehstörungen, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen oder Übelkeit.

Wenn Sie die Anwendung von Trixeo Aerosphere vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Holen Sie die versäumte Dosis nach, sobald Sie dies bemerken.

Wenn es jedoch beinahe Zeit für die nächste Dosis ist, lassen Sie die ausgelassene Dosis weg. Wenden Sie nicht mehr als zwei Sprühstöße zweimal täglich an.

Wenn Sie die Anwendung von Trixeo Aerosphere abbrechen

Dieses Arzneimittel ist zur Langzeitanwendung vorgesehen. Wenden Sie dieses Arzneimittel so lange an, wie Ihr Arzt es Ihnen sagt. Es ist nur wirksam, solange Sie es anwenden.

Brechen Sie die Behandlung nicht ab, ohne dass Ihr Arzt dies anordnet, auch dann nicht, wenn Sie sich besser fühlen, da sich Ihre Beschwerden verschlechtern könnten. Wenn Sie die Behandlung abbrechen möchten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Plötzliche Atemnot:

- Wenn Sie direkt nach der Anwendung von Trixeo Aerosphere Atemprobleme bekommen, wie Engegefühl in der Brust, Husten, pfeifende Atmung oder das Gefühl, keine Luft mehr zu bekommen, **wenden Sie dieses Arzneimittel nicht mehr an und wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.**

Allergische Reaktionen:

- Anschwellen Ihres Gesichts, insbesondere um den Mund herum (Anschwellen der Zunge oder des Rachens kann Schwierigkeiten beim Schlucken verursachen)
- Hautausschlag oder Nesselsucht, zusammen mit Schwierigkeiten beim Atmen
- Plötzliches Gefühl, ohnmächtig zu werden

Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein, die schwerwiegend werden kann. Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels ab und suchen Sie sofort ärztliche Hilfe, wenn eine der oben genannten Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.

Andere mögliche Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Candidose im Mund (eine Pilzinfektion). Das Ausspülen des Mundes mit Wasser nach der Anwendung von Trixeo Aerosphere kann helfen, dies zu verhindern
- Angstzustände
- Schlafstörungen
- Übelkeit
- Kopfschmerzen
- Husten oder Heiserkeit
- Muskelkrämpfe
- Herzklopfen (Palpitationen)
- Hohe Blutzuckerspiegel (festgestellt in Labortests)
- Schmerzhaftes und häufiges Wasserlassen (dies können Anzeichen einer Harnwegsinfektion sein)
- Pneumonie (Lungenentzündung).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Anwendung von Trixeo Aerosphere eines oder mehrere der folgenden Symptome haben, da dies Anzeichen einer Lungeninfektion sein könnten:

- Fieber oder Schüttelfrost,
- Vermehrte Bildung von Schleim, Farbänderung des Schleims,
- Stärkerer Husten oder verstärkte Atembeschwerden.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Zittern/Tremor oder Schwindelgefühl
- Mundtrockenheit oder leichte Reizungen im Rachenraum
- Blutergüsse in der Haut
- Gefühl der Unruhe, Nervosität oder Agitiertheit
- Depression
- Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Schmerzen oder Engegefühl in der Brust (Angina pectoris)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen)

- Verhaltensänderungen
- Wirkungen auf die Nebennierenrinde

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Verschwommenes Sehen
- Trübung der Augenlinsen (Anzeichen des Grauen Stars)
- Erhöhter Augeninnendruck (Glaukom)
- Anschwellen Ihres Gesichts, insbesondere im Mundbereich (Schwellung Ihrer Zunge oder Ihres Rachens, wodurch es zu Schwierigkeiten beim Schlucken kommt)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Trixeo Aerosphere aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Trixeo Aerosphere nach dem auf dem Druckbehältnis und Folienbeutel nach „EXP“ und dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach dem Öffnen des Beutels, darf der Inhalator nicht länger angewendet werden als 3 Monate.

Lassen Sie den Inhalator in dem verschlossenen Beutel – nehmen Sie den Inhalator erst kurz vor der ersten Anwendung aus dem Beutel heraus. Schreiben Sie das Datum des Öffnens des Beutels am Tag des Öffnens auf das Inhalator-Etikett in den dafür vorgesehenen Bereich.

Nicht über 30 °C lagern. An einem trockenen Ort aufbewahren.

Um die besten Ergebnisse zu erzielen, sollte der Inhalator Raumtemperatur haben, bevor Sie ihn anwenden.

Das Druckbehältnis darf nicht zerbrochen, durchstochen oder verbrannt werden, auch wenn das Behältnis leer zu sein scheint. Nicht in der Nähe von Wärmequellen oder offenen Flammen anwenden oder lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Trixeo Aerosphere enthält

Die Wirkstoffe sind Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.), Glycopyrronium und Budesonid.

Mit jedem Sprühstoß wird über das Mundstück eine Dosis von 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur), 9 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.), entsprechend 7,2 Mikrogramm Glycopyrronium, und 160 Mikrogramm Budesonid abgegeben.

Die sonstigen Bestandteile sind Norfluran, Colfoscerilstearat und Calciumchlorid.

Dieses Arzneimittel enthält fluorierte Treibhausgase. Jeder Inhalator enthält 10,6 g Norfluran (HFC-134a), entsprechend 0,015 Tonnen CO₂-Äquivalent (Treibhauspotential GWP = 1430).

Wie Trixeo Aerosphere aussieht und Inhalt der Packung

Trixeo Aerosphere ist eine Druckgasinhalation, Suspension.

Trixeo Aerosphere besteht aus einem Behältnis mit einer Dosisanzeige, das in ein gelbes Kunststoffgehäuse mit einem weißen Mundstück eingesetzt ist. Das Mundstück hat eine graue abnehmbare Schutzkappe.

Trixeo Aerosphere wird in einem Folienbeutel, der einen Beutel mit Trockenmittel enthält und in einen Umkarton verpackt ist, ausgeliefert.

Jeder Inhalator enthält 120 Sprühstöße. Zusätzlich sind Mehrfachpackungen mit 3 Inhalatoren mit je 120 Sprühstößen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Vor der Anwendung des Inhalators lesen

HINWEISE ZUR ANWENDUNG

TRIXEO AEROSPHERE

(Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.), Glycopyrronium und Budesonid)

Druckgasinhalation, Suspension

Zur Inhalation

Bitte lesen Sie diese Anleitung sorgfältig durch.

Ihr Trixeo Aerosphere (in dieser Packungsbeilage „Inhalator“ genannt) kann sich von den Inhalatoren unterscheiden, die Sie bisher verwendet haben.

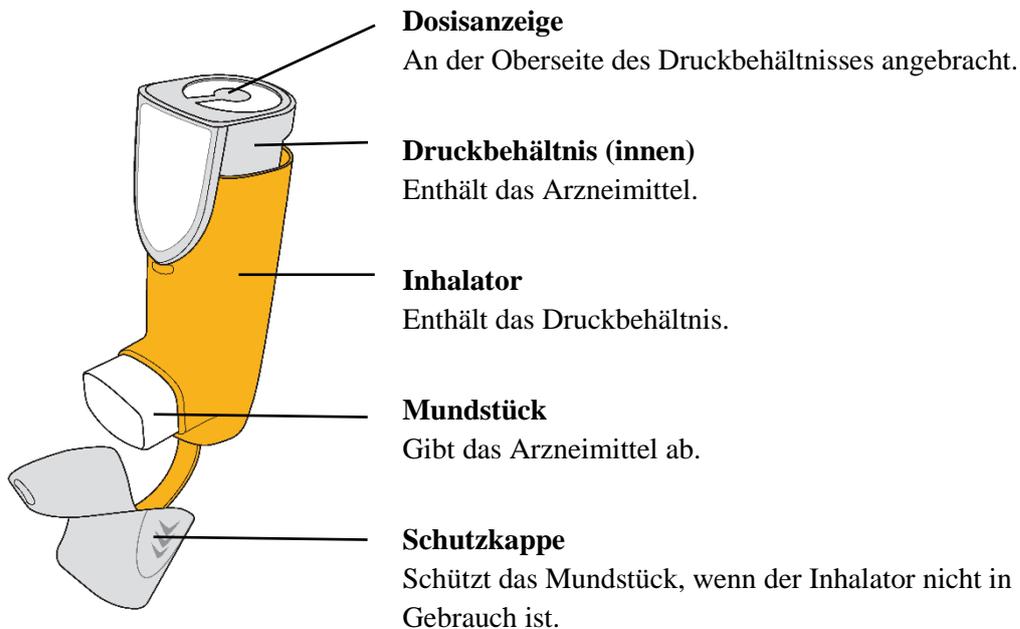
Wichtige Informationen

- **Nur zur Inhalation durch den Mund**
- **Bereiten Sie Ihren Inhalator für die erstmalige Anwendung durch Test-Sprühstöße in die Luft vor**
- **Reinigen Sie Ihren gelben Inhalator wöchentlich**
- **Nehmen Sie zwei Sprühstöße Ihres Arzneimittels am Morgen und zwei Sprühstöße am Abend**

Aufbewahrung Ihres Inhalators

- Nicht über 30 °C lagern. An einem trockenen Ort aufbewahren
- **Nicht in feuchter Umgebung lagern, wie z. B. im Badezimmer**
- Bewahren Sie Ihren Inhalator und alle Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf

Teile Ihres Inhalators



Ablesen der Dosisanzeige

① Die Dosisanzeige zählt jedes Mal um 1 herunter, wenn Sie einen Sprühstoß des Arzneimittels sprühen.

Pfeil

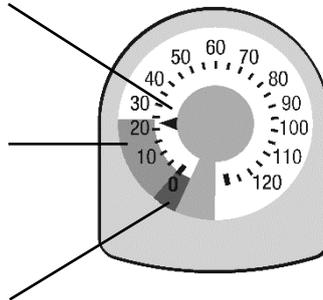
Zeigt die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße an

Gelber Bereich

Besorgen Sie sich einen neuen Inhalator, wenn sich der Zeiger im gelben Bereich befindet

Roter Bereich

Entsorgen Sie Ihren Inhalator, wenn der Zeiger im roten Bereich auf 0 steht



① Versuchen Sie nicht, einen Sprühstoß zu nehmen, wenn der Zeiger auf 0 steht, da Sie keine volle Dosis erhalten werden.

Besorgen eines neuen Inhalators

- Besorgen Sie sich einen neuen Inhalator, wenn sich der Zeiger der Dosisanzeige im gelben Bereich befindet.

Entsorgen Ihres Inhalators

Entsorgen Sie Ihren Inhalator gemäß den örtlichen Bestimmungen, wenn:

- die Dosisanzeige 0 anzeigt
oder
- **3 Monate**, nachdem Ihr Inhalator aus dem Folienbeutel genommen wurde

Inhalator nicht erneut verwenden und nicht zusammen mit Arzneimittel-Behältern anderer Inhalatoren benutzen.

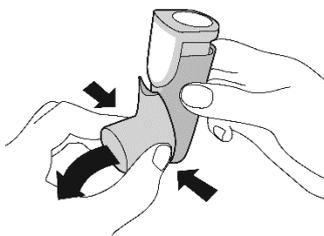
Behältnis nicht durchstechen und nicht in ein Feuer oder einen Verbrennungsofen werfen.

VOR DER ERSTEN ANWENDUNG – Inhalator 4 Mal vor der ersten Anwendung vorbereiten

- Bevor Sie Ihren Inhalator zum ersten Mal anwenden, müssen Sie ihn vorbereiten, damit Sie die richtige Menge an Arzneimittel erhalten, wenn Sie ihn benutzen.

Vorbereitung 1

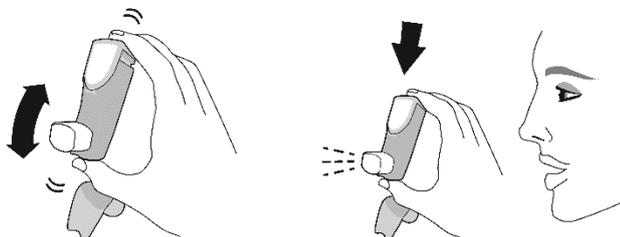
Ziehen Sie die Schutzkappe vom Mundstück.



Vorbereitung 2

Schütteln Sie den Inhalator kräftig und sprühen Sie **1 Test-Sprühstoß**, von Ihrem Gesicht weggerichtet, in die Luft. Wiederholen Sie den Vorgang, sodass Sie insgesamt **4 Test-Sprühstöße** in die Luft abgeben. Schütteln Sie den Inhalator vor jedem Test-Sprühstoß.

**4x insgesamt
Schütteln und Test-Sprühstoß**



① Für die Vorbereitung sind extra Sprühstöße vorgesehen. **Lassen Sie die Vorbereitung nicht aus.**

① **Bereiten Sie Ihren Inhalator jedes Mal erneut vor:**

- nach der Reinigung des Inhalators
- wenn er heruntergefallen ist
- wenn er länger als 7 Tage nicht benutzt wurde

Sprühen Sie zur erneuten Vorbereitung **2 Test-Sprühstöße** in die Luft. Schütteln Sie den Inhalator vor jedem Test-Sprühstoß.

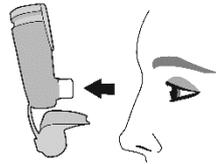
**2x insgesamt
Schütteln und Test-
Sprühstoß**

TÄGLICHE ANWENDUNG, morgens & abends – Inhalieren Sie Ihr Arzneimittel

- **Tägliche Dosis: 2 Sprühstöße am Morgen und 2 Sprühstöße am Abend.**
- Spülen Sie den Mund nach den 2 Sprühstößen mit Wasser aus, um einer Pilzinfektion vorzubeugen.

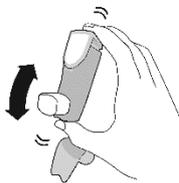
Schritt 1

Ziehen Sie die Schutzkappe vom Mundstück. **Schauen Sie in die Öffnung des Mundstücks und vergewissern Sie sich, dass es durch nichts verstopft ist. Entfernen Sie mögliche Verunreinigungen vor der Anwendung.**



Schritt 2

Schütteln Sie den Inhalator kräftig vor jedem Sprühstoß.



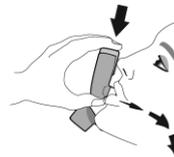
Atmen Sie vollständig, vom Inhalator weggerichtet, aus.



Nehmen Sie das Mundstück in den Mund und umschließen Sie es eng mit Ihren Lippen. Neigen Sie Ihren Kopf nach hinten, lassen Sie Ihre Zunge unterhalb des Mundstücks.



Atmen Sie tief und langsam durch Ihren Mund ein, während Sie **1 Sprühstoß** sprühen. Atmen Sie so lange wie möglich weiter ein.



Halten Sie Ihren Atem so lange wie möglich an, bis zu **10 Sekunden**.



Schritt 3

Wiederholen Sie Schritt 2 für den zweiten Sprühstoß

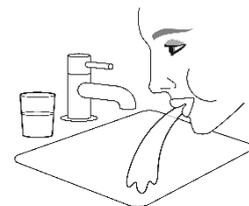
Schritt 4

Setzen Sie die Schutzkappe wieder auf das Mundstück.



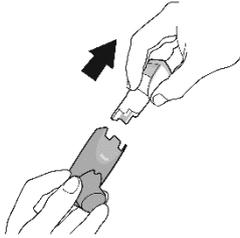
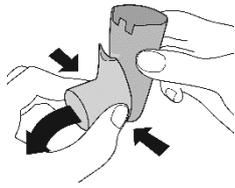
Schritt 5

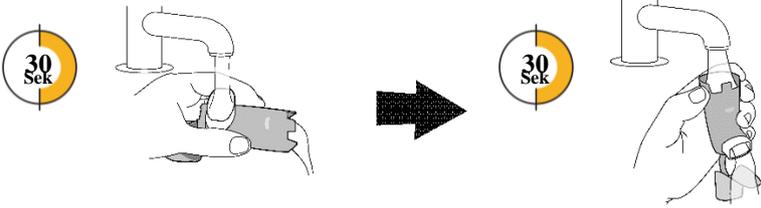
Spülen Sie den Mund mit Wasser. Spucken Sie das Wasser aus. **Schlucken Sie es nicht hinunter.**

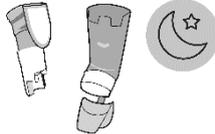


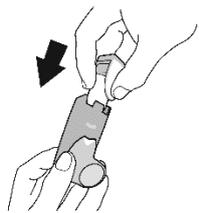
WÖCHENTLICHE Reinigung – Reinigen Sie Ihren Inhalator einmal die Woche

- **Reinigen Sie Ihren gelben Inhalator wöchentlich**, damit sich keine Arzneimittelrückstände bilden, die das Mundstück verstopfen und den Sprühstoß beeinträchtigen könnten.
- **Lassen Sie das Druckbehältnis nicht nass werden.**
- **Bereiten Sie den Inhalator nach dem Reinigen erneut durch Test-Sprühstöße in die Luft vor.**

Reinigung 1	Reinigung 2
<p>Ziehen Sie das Druckbehältnis vorsichtig aus dem Inhalator und legen Sie es beiseite. Achten Sie darauf, dass das Druckbehältnis nicht nass wird.</p> 	<p>Ziehen Sie die Schutzkappe vom Mundstück.</p> 

Reinigung 3	Reinigung 4
<p>Lassen Sie 30 Sekunden lang warmes Wasser durch das Mundstück laufen und anschließend 30 Sekunden lang durch die Oberseite des Inhalators. Spülen Sie insgesamt 60 Sekunden lang.</p> 	<p>Schütteln Sie so viel Wasser wie möglich vom Inhalator ab.</p>  <p>Nicht mit einem Handtuch oder Papiertuch abtrocknen.</p>

Reinigung 5	Reinigung 6
<p>Schauen Sie in den Inhalator und das Mundstück und vergewissern Sie sich, dass jegliche Arzneimittelrückstände entfernt worden sind. Falls Arzneimittelrückstände vorhanden sind, wiederholen Sie die Reinigungs-Schritte 3 bis 5.</p> 	<p>Lassen Sie den Inhalator an der Luft trocknen, am besten über Nacht. Stecken Sie das Druckbehältnis nicht in den Inhalator zurück, solange dieser noch feucht ist.</p> 

Reinigung 7	Reinigung 8
<p>Wenn der Inhalator trocken ist, setzen Sie zuerst die Schutzkappe auf das Mundstück. Drücken Sie dann das Druckbehältnis vorsichtig nach unten in den Inhalator hinein.</p> 	<p>Bereiten Sie den Inhalator erneut vor, indem Sie 2 Test-Sprühstöße in die Luft abgeben. Schütteln Sie vor jedem Test-Sprühstoß.</p> <div data-bbox="973 963 1220 1097" style="background-color: #FFD700; border-radius: 10px; padding: 5px; text-align: center;"> <p>2x insgesamt Schütteln und Test-Sprühstoß</p> </div>