

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Trimbow<sup>®</sup>)*

Chiesi GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 08.02.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BDP	Beclometason
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ( <i>chronic obstructive pulmonary disease</i> )
CTD	<i>Common Technical Document</i>
DA	Dosieraerosol
EMA	Europäische Arzneimittelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
FF	Formoterol
G	Glycopyrronium
HS	<i>High strength</i>
ICS	Inhalative Kortikosteroide ( <i>inhaled corticosteroids</i> )
IL	Interleukin
LABA	Langwirksame Beta-2-Agonisten ( <i>long-acting beta-2 agonists</i> )
LAMA	Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten ( <i>long-acting muscarinic antagonists</i> )
MART	Bedarfs- und Erhaltungstherapie ( <i>maintenance and reliver therapy</i> )
MMAD	Medianer massenbezogener aerodynamischer Durchmesser ( <i>mass median aerodynamic diameter</i> )
MS	<i>Medium strength</i>
PZN	Pharmazentralnummer
VerfO	Verfahrensordnung
RABA	Raschwirksame Beta-2-Agonisten ( <i>rapid-acting beta2-agonists</i> )

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Beclometason, Formoterol, Glycopyrronium</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Trimbow®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>R03AL09</b>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12777343	EU/1/17/1208/002	87 µg Beclometason 5 µg Formoterol 9 µg Glycopyrronium	1 Druckgasinhalator mit 120 Hüben
12777366	EU/1/17/1208/004		2 Druckgasinhalatoren mit jeweils 120 Hüben (240 Hübe)
12777395	EU/1/17/1208/005		3 Druckgasinhalatoren mit jeweils 120 Hüben (360 Hübe)
16868025	EU/1/17/1208/007	172 µg Beclometason 5 µg Formoterol 9 µg Glycopyrronium <sup>1</sup>	1 Druckgasinhalator mit 120 Hüben
16868031	EU/1/17/1208/008		2 Druckgasinhalatoren mit jeweils 120 Hüben (240 Hübe)
16868048	EU/1/17/1208/009		3 Druckgasinhalatoren mit jeweils 120 Hüben (360 Hübe)
<sup>1</sup> Trimbow® in der Wirkstärke 172/5/9 µg (HS) ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.			

**2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels**

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Trimbow® in der mittleren Wirkstärke 87/5/9 µg (Trimbow® MS) ist zugelassen zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem mitteldosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbationen aufgetreten ist [1].

Trimbow® in der höheren Wirkstärke 172/5/9 µg (Trimbow® HS) ist zugelassen zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbationen aufgetreten ist [2].

Ein weiteres, bereits seit 17. Juli 2017 zugelassenes Anwendungsgebiet von Trimbow<sup>®</sup> ist die Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) bei erwachsenen Patienten [1]. Bei Trimbow<sup>®</sup> handelt es sich um eine Dreifachfixkombination von Beclometasondipropionat (im Folgenden: Beclometason), ein inhalatives Kortikosteroid (ICS), Formoterolfumarat-Dihydrat (im Folgenden: Formoterol), ein langwirksamer Beta-2-Agonist (LABA) sowie Glycopyrronium (als Glycopyrroniumbromid), ein langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist (Anticholinergikum) (LAMA).

Bei erstmaligem Inverkehrbringen von Trimbow<sup>®</sup> im Anwendungsgebiet COPD wurde keine Nutzenbewertung durch den G-BA durchgeführt, da es sich nicht um eine neue Wirkstoffkombination nach 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 1, 2. Spiegelstrich, handelt.

### **Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen**

Trimbow<sup>®</sup> enthält das ICS Beclometason (BDP), das LABA Formoterol (FF) und das LAMA Glycopyrronium (als Glycopyrroniumbromid; G) in einer Lösungszubereitung, die in einem Aerosol mit extrafeinen Partikeln mit einem durchschnittlichen medianen massenbezogenen aerodynamischen Durchmesser (MMAD) von ca. 1,1 µm und einer gemeinsamen Deposition der drei Einzelwirkstoffe resultiert. Die Aerosolpartikel von Trimbow<sup>®</sup> sind im Durchschnitt viel kleiner als Partikel in Zubereitungen ohne extrafeine Partikelgröße [1, 2].

Im Fall von BDP führt dies zu einer stärkeren Wirkung als bei Formulierungen, die keine extrafeine Partikelgrößenverteilung aufweisen. Daher entsprechen 100 µg BDP der extrafeinen Formulierung von Trimbow<sup>®</sup> 250 µg BDP einer Standardformulierung ohne feine Partikel [3].

Trimbow<sup>®</sup> ist in dem neuen Anwendungsgebiet Asthma bronchiale in zwei Dosierungen erhältlich: Trimbow<sup>®</sup> MS und Trimbow<sup>®</sup> HS.

**Trimbow<sup>®</sup> MS:** Bei Trimbow<sup>®</sup> MS entspricht jede abgegebene Dosis, die das Ventil des Inhalators verlässt, 100 µg Beclometason, 6 µg Formoterol und 10 µg Glycopyrronium (als 12,5 µg Glycopyrroniumbromid). Die abgegebene Dosis, die das Mundstück verlässt, liegt entsprechend bei 87 µg Beclometason, 5 µg Formoterol und 9 µg Glycopyrronium (als 11 µg Glycopyrroniumbromid).

Da eine Anwendung zweimal täglich in jeweils zwei Sprühstößen erfolgt, beträgt die täglich eingenommene Menge entsprechend 348 µg Beclometason, 20 µg Formoterol und 36 µg Glycopyrronium. Aufgrund der Tagesdosis von 348 µg Beclometason, welche einer mittleren ICS-Dosierung nach den Leitlinien entspricht [3, 4], wird Trimbow<sup>®</sup> in dieser Dosierung als Trimbow<sup>®</sup> MS oder „mitteldosiertes Trimbow<sup>®</sup>“ bezeichnet.



**Trimbow® HS:** Bei Trimbow® HS bzw. „hochdosiertem Trimbow“ handelt es sich um eine Dreifachfixkombination in der die ICS-Dosierung mit einer täglich eingenommenen Dosis von 696 µg Beclometason einer hohen Dosierung laut Leitlinien entspricht [2-4]. Bei Trimbow® HS beträgt die abgegebene Dosis, die das Ventil des Inhalators verlässt, 200 µg Beclometason, 6 µg Formoterol und 10 µg Glycopyrronium (als 12,5 µg Glycopyrroniumbromid). Die abgegebene Dosis, die das Mundstück verlässt, ist entsprechend 172 µg Beclometason, 5 µg Formoterol und 9 µg Glycopyrronium (als 11 µg Glycopyrroniumbromid).

### ***Beclometason (BDP)***

Bei Asthma bronchiale handelt es sich um eine meist chronisch verlaufende Entzündung der Atemwege (siehe Modul 3A). Eine Vielzahl von Immunzellen und Signalmolekülen spielen bei dem inflammatorischen Prozess eine Rolle, wie etwa eosinophile Granulozyten oder Interleukine (IL). Kortikosteroide, wie BDP, sind natürlich vorkommende entzündungshemmende Botenstoffe, die an der Regulation zahlreicher Signalwege beteiligt sind [5]. Die antiinflammatorische Therapie mit ICS wird von nationalen und internationalen Leitlinien daher als Basis der Langzeittherapie im Anwendungsgebiet Asthma bronchiale empfohlen [3, 4].

Beclometason (BDP) ist ein seit den 1970er Jahren zur Behandlung des Asthmas eingesetztes synthetisches Glukokortikoid und damit eines der ersten therapeutisch eingesetzten ICS. Nach oraler Inhalation hat es einen lokalen entzündungshemmenden Effekt auf die Bronchialschleimhaut der Lunge. Die Wirkung beruht auf der Bindung an Glukokortikoid-Rezeptoren im Zytoplasma, was zu einer verstärkten Transkription von Genen führt, die für antiinflammatorische Proteine kodieren. Die Hyperreagibilität des Bronchialsystems auf exogene Reize wird dadurch reduziert. Klinisch macht sich dieser Effekt durch eine Reduktion krankheitsbezogener Symptome, wie Atemnot, bemerkbar [1, 2, 6].

### ***Formoterol (FF)***

Neben der inflammatorischen Komponente ist die Obstruktion der Lunge, also die pathologische Verengung der Atemwege, eine weitere entscheidende Komponente im Pathomechanismus von Asthma bronchiale. Dabei kommt es im Lungengewebe zu einer starken Zunahme an glatter Muskulatur und einer Veränderung in der neuromuskulären Signalübertragung [7]. Dies führt zu einer verstärkten Kontraktion der Lungenmuskulatur und damit zu einer zunehmenden Verengung des Lungengewebes. LABA, wie FF, binden an die Beta-2-Rezeptoren der glatten Muskelzellen und bewirken damit die Entspannung der Muskulatur. Dies führt zur Weitung der Atemwege und in der Folge verbessert sich die Lungenfunktion der Patienten [8].

Formoterol (FF) ist ein selektiver langwirksamer 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. FF wird daher auch zu den raschwirkenden Beta-2-Sympatomimetika (RABA) gezählt und besitzt damit bei raschem Wirkungseintritt eine lange Wirksamkeit (LABA) [3].

Im Anwendungsgebiet COPD wird FF als Monosubstanz zur Behandlung eingesetzt [9]. Im Unterschied dazu wird FF im Anwendungsgebiet Asthma bronchiale jedoch ausschließlich in Kombination mit ICS eingesetzt, da in aktuellen Leitlinien von einem Einsatz von LABA als Monotherapie bei Asthma bronchiale abgeraten wird [3]. Grund dafür sind Hinweise darauf, dass das Risiko der Patienten, eine Exazerbation zu erleiden, unter einer LABA-Monotherapie erhöht ist, im Vergleich zu einer Kombinationstherapie aus ICS/LABA [10].

Der Einsatz von FF erfolgt im Anwendungsgebiet Asthma bronchiale daher ausschließlich in Kombination mit einem ICS, etwa in der Kombination Beclometason/Formoterol (BDP/FF).

### ***Zweifachfixkombination Beclometason/Formoterol (BDP/FF)***

Die Zweifachfixkombination aus BDP und FF ist unter dem Handelsnamen Foster<sup>®</sup> in Deutschland seit 2015 verfügbar [11]. Foster<sup>®</sup> ist in zwei Dosierungen erhältlich: Foster<sup>®</sup> 100/6 µg sowie Foster<sup>®</sup> 200/6 µg, die – analog zu Trimbow<sup>®</sup> – jeweils einer mittleren bzw. hohen ICS-Tagesdosis entsprechen.

Die Fixkombination BDP/FF wird in der Wirkstärke 100/6 µg neben dem Einsatz als Langzeittherapie im Anwendungsgebiet Asthma bronchiale auch zur kombinierten Erhaltungs- und Bedarfstherapie (MART, *maintenance and reliver therapy*) empfohlen, um akut auftretende Symptome zu behandeln [3, 8]. Die Verwendung einer Fixkombination hat den großen Vorteil, dass eine versehentliche Monotherapie mit FF oder Verwechslungen der Inhalationssysteme verhindert werden. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass von einer Monotherapie mit LABA aufgrund von Sicherheitsbedenken abgeraten wird, sind daher Fixkombinationen aus ICS/LABA der freien Kombination der Wirkstoffe vorzuziehen [3].

### ***Glycopyrronium (G)***

Ähnlich wie bei LABA, zielt auch die Wirkung der LAMA primär auf die Relaxation der glatten Muskulatur der Lunge und damit auf eine Verringerung der Atemwegsobstruktion, ab. Die Kontraktion der Lungenmuskulatur wird durch den Neurotransmitter Acetylcholin vermittelt, der von den Nervenenden an der glatten Muskulatur der Lunge freigesetzt wird. LAMA als Anticholinergika blockieren eine Bindung von Acetylcholin an die M3-Muskarinrezeptoren auf den Muskelzellen und verhindern damit die Kontraktion der glatten Muskulatur [12]. Dies führt zu einer Weitung der Atemwege.

Glycopyrronium (G) zeigt eine 4-fach größere Selektivität für humane M3-Rezeptoren im Vergleich zum humanen M2-Rezeptor und ist damit ein Muskarinrezeptor-Antagonist mit hoher Affinität. G hat einen besonders schnellen Wirkungseintritt und weist dabei eine lange Wirkdauer auf [1, 2, 13].

Im Anwendungsgebiet COPD wird G als Monosubstanz eingesetzt [14], allerdings wird – analog zu der Empfehlung für LABA – auch von einer Monotherapie mit LAMA im Anwendungsgebiet Asthma bronchiale abgeraten [3]. In der Dreifachfixkombination Trimbow<sup>®</sup> ist G daher mit einem ICS und einem LABA kombiniert.

**Dreifachfixkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP/FF/G)**

Bei der Dreifachfixkombination BDP/FF/G handelt es sich um aufeinander abgestimmte Wirkstoffe der Wirkstoffklassen ICS, LABA und LAMA. Die synergistischen Effekte der drei Wirkstoffe erzielen dabei eine umfassende antiinflammatorische und antiobstruktive Wirkung. Da es sich bei Asthma bronchiale um ein heterogenes Krankheitsbild handelt, bei dem neben der chronischen Entzündung auch eine pathologische Veränderung des Lungengewebes eine Rolle spielt, ist die Kombinationstherapie mit entzündungshemmenden und bronchodilatatorisch wirkenden Arzneimitteln bei fortschreitender Erkrankung angezeigt [3]. Trimbow® kombiniert dabei beide Aspekte und durch den inhalativen Einsatz kann sich die Wirkung rasch und lokal im Lungengewebe entfalten.

Die Kombination von ICS, LABA und LAMA stellt eine wichtige Therapieoption für Patienten im Anwendungsgebiet Asthma bronchiale dar. Die Behandlung mit mehreren Inhalatoren ist jedoch für Patienten aufwändig und kann sich negativ auf das Einhalten der Therapie und die Beständigkeit der Einnahme auswirken. Die Therapie mit der Dreifachfixkombination ICS/LABA/LAMA in einem einzigen Inhalator kann daher die Therapieadhärenz deutlich steigern [15-17]. Eine erhöhte Therapieadhärenz wiederum reduziert maßgeblich das Risiko der Patienten eine Asthma-Exazerbation zu erleiden [18]. Trimbow® ist damit eine wichtige neue Möglichkeit zur Behandlung von Asthmapatienten.

**2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete****2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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 <sup>1</sup> ). <sup>2</sup>	17. Juli 2017
<sup>1</sup> Weitere Angaben können der Fachinformation von Trimbow® [1] entnommen werden. <sup>2</sup> Das weitere Anwendungsgebiet COPD gilt nur für Trimbow® in der Wirkstärke 87/5/9 µg (MS). Trimbow® in der Wirkstärke 172/5/9 µg (HS) weist keine Zulassung für ein weiteres Anwendungsgebiet auf.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation zu Trimbow® mit dem Stand Januar 2021 entnommen [1].

**2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Alle Herstellerinformationen zum Arzneimittel, die in diesem Modul zitiert werden, basieren auf der aktuellen Fachinformation von Trimbow® des Arzneimittels sowie dem *Common Technical Document* (CTD) [19].

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Informationen zum Wirkmechanismus von Trimbow® wurden den aktuellen Fachinformationen [1, 2] sowie identifizierten relevanten Publikationen entnommen. Alle verwendeten Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): Trimbow® 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2017): Trimbow® 172 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2020): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; 4. Auflage, 2020; Version 1. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.
4. Global Initiative For Asthma (2020): Global strategy for asthma management and prevention - Updated 2020. [Zugriff: 27.05.2020]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
5. van der Velden VH (1998): Glucocorticoids: mechanisms of action and anti-inflammatory potential in asthma. *Mediators Inflamm*; 7(4):229-37.
6. Jenson R+ (Ireland) Limited (2001): Junik® Dosieraerosol 100 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: März 2019 [Zugriff: 20.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. An SS, Bai TR, Bates JHT, Black JL, Brown RH, Brusasco V, et al. (2007): Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma. *European Respiratory Journal*; 29(5):834-60.
8. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée C-P, Gappa M, et al. (2017): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-009l\\_S3\\_Asthma\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2017-11\\_1-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S3_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1-abgelaufen.pdf).
9. Teva GmbH (2005): Formoterol-CT 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: April 2019 [Zugriff: 20.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Welsh EJ, Cates CJ (2010): Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews*; (9):CD008418-CD.
11. Chiesi GmbH (2015): FOSTER® 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: November 2018 [Zugriff: 28.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Cazzola M, Ora J, Rogliani P, Matera MG (2017): Role of muscarinic antagonists in asthma therapy. *Expert Review of Respiratory Medicine*; 11(3):239-53.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Haddad EB, Patel H, Keeling JE, Yacoub MH, Barnes PJ, Belvisi MG (1999): Pharmacological characterization of the muscarinic receptor antagonist, glycopyrrolate, in human and guinea-pig airways. *British journal of pharmacology*; 127(2):413-20.
14. Novartis Europharm Ltd (2012): Seebri® Breezhaler®44 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: Dezember 2019 [Zugriff: 20.08.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Marceau C, Lemière C, Berbiche D, Perreault S, Blais L (2006): Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 118(3):574-81.
16. Stempel DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, Ryskina KL, Legorreta AP (2005): Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir Med*; 99(10):1263-7.
17. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR (2004): Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 113(2):245-51.
18. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. (2009): Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*; 64(11):939-43.
19. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (2019): CHF 5993 100/6/12.5 micrograms and 200/6/12.5 micrograms pressurised inhalation, solution; Common Technical Document 2.5 Clinical Overview - VERTRAULICH.