

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trixeo Aerosphere 5 mikrogramów/7,2 mikrograma/160 mikrogramów aerozol inhalacyjny, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza dawka inhalacyjna (dawka dostarczona, która wydostaje się z dozownika) zawiera 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 9 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 7,2 mikrogramom glikopironium i 160 mikrogramów budesonidu.

Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 5,3 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego, 9,6 mikrograma glikopironiowego bromku, co odpowiada 7,7 mikrogramom glikopironium, i 170 mikrogramów budesonidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina.

Biała zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Trixeo Aerosphere jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora β_2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora β_2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (wpływ na kontrolę objawów i zapobieganie zaostrzeniom, patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana i maksymalna dawka to dwie inhalacje dwa razy na dobę (dwie inhalacje rano i dwie inhalacje wieczorem).

Jeżeli dawka została pominięta, należy przyjąć ją jak najszybciej, a kolejną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ten produkt leczniczy można stosować w zalecanej dawce u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Może on być także stosowany w zalecanej dawce u

pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagających dializy, tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ten produkt leczniczy można stosować w zalecanej dawce u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Może on być także stosowany w zalecanej dawce u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Instrukcja stosowania

Aby zapewnić właściwe podanie produktu leczniczego, lekarz lub inny członek fachowego personelu medycznego powinien pokazać pacjentowi, jak prawidłowo używać inhalatora oraz regularnie sprawdzać poprawność techniki inhalacji stosowanej przez pacjenta. Należy także doradzić pacjentowi uważne przeczytanie ulotki dołączonej do opakowania i przestrzeganie instrukcji użycia podanej w ulotce.

Uwaga: Ważne jest poinstruowanie pacjentów, że:

- Nie należy używać inhalatora, jeżeli substancja pochłaniająca wilgoć znajdująca się w torebce foliowej wydostała się z opakowania. Aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia, inhalator powinien przed użyciem mieć temperaturę pokojową.
- Należy przygotować inhalator do użycia potrząsając nim i uruchomić go w powietrze cztery razy przed pierwszym użyciem lub dwa razy, jeżeli inhalator nie był używany przez ponad siedem dni, był poddany cotygodniowemu myciu lub został upuszczony.
- Należy przepłukać jamę ustną wodą po wziewnym przyjęciu dawki, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia pleśniawek jamy ustnej i gardła. Nie należy połykać wody.

Po uruchomieniu produktu leczniczego Trixeo Aerosphere, odmierzona objętość zawiesiny jest uwalniana z pojemnika ciśnieniowego. Gdy pacjent wykonuje wdech przez ustnik w tym samym czasie, w którym uruchamia inhalator, substancja trafia do dróg oddechowych razem z wdychanym powietrzem.

Pacjenci, którzy mają trudności z synchronizacją uruchomienia inhalatora i wykonania wdechu, mogą stosować produkt leczniczy Trixeo Aerosphere z komorą inhalacyjną (spejserem) w celu zapewnienia właściwego podania produktu leczniczego. Trixeo Aerosphere może być używany z komorą inhalacyjną, w tym typu Aerochamber Plus Flow-Vu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie stosować do łagodzenia objawów ostrych

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli, tj. jako lek doraźny.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Podanie formoterolu/glikopirionium/budezonidu może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, z wystąpieniem świszczącego oddechu i duszności bezpośrednio po podaniu dawki leku i stan ten może zagrażać życiu. Jeżeli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, leczenie tym produktem leczniczym należy natychmiast przerwać. Należy ocenić stan pacjenta i w razie konieczności wdrożyć alternatywne leczenie.

Pogorszenie choroby

Zaleca się, aby nie przerywać nagle leczenia tym produktem leczniczym. Jeśli pacjent uzna leczenie za nieskuteczne, powinien kontynuować leczenie, jednak konieczne jest zgłoszenie się do lekarza. Zwiększenie stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na pogorszenie choroby podstawowej i uzasadnia ponowną ocenę leczenia. Nagłe i postępujące nasilenie objawów POChP stanowi potencjalne zagrożenie życia, a pacjenta należy pilnie poddać ocenie medycznej.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Po podaniu antagonistów receptora muskarynowego i leków sympatykomimetycznych, w tym glikopirionium i formoterolu, można zaobserwować wpływ na układ sercowo-naczyniowy, taki jak zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków i tachykardię. Ten produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów z klinicznie istotną, niekontrolowaną i ciężką chorobą układu krążenia, taką jak niestabilna choroba niedokrwienna serca, ostry zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca i ciężka niewydolność serca.

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc > 450 milisekund u mężczyzn lub > 470 milisekund u kobiet), które jest wrodzone lub wywołane stosowaniem produktów leczniczych.

Ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidów

Po zastosowaniu każdego kortykosteroidu wziewnego mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek leku. Wystąpienie tych działań jest dużo mniej prawdopodobne w przypadku leczenia wziewnego niż po zastosowaniu kortykosteroidów doustnych. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, objawy zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra. Możliwy wpływ na gęstość kości należy wziąć pod uwagę szczególnie u pacjentów leczonych dużymi dawkami przez dłuższy czas, u których współistnieją czynniki ryzyka osteoporozy.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (ang. central serous chorioretinopathy, CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

Zmiana z leczenia doustnego

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów zmieniających leczenie ze steroidów doustnych, ponieważ przez dłuższy czas mogą być narażeni na ryzyko zaburzeń czynności nadnerczy. Na to ryzyko mogą być narażeni pacjenci, którzy byli leczeni dużą dawką kortykosteroidów steroidów lub otrzymywali najwyższą zalecaną dawkę kortykosteroidów wziewnych przez dłuższy czas. U tych

pacjentów mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności kory nadnerczy po narażeniu na silny stres. Należy rozważyć dodatkową osłonę kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym w okresie stresu lub planowego zabiegu chirurgicznego.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na występowanie różnic między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka wystąpienia zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą: aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Hipokaliemia

Leczenie agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię, która może powodować działania niepożądane na układ sercowo-naczyniowy. Zaleca się szczególną ostrożność w ciężkiej postaci POChP, ponieważ to działanie może być nasilone przez niedotlenienie narządów i tkanek. Hipokaliemię może również nasilać jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi, które mogą ją wywoływać, takimi jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5).

Hiperglikemia

Wziewne stosowanie dużych dawek agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia glukozy w osoczu. Z tego względu należy kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas leczenia, zgodnie z ustalonymi wytycznymi postępowania u pacjentów z cukrzycą.

Choroby współistniejące

Ten produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów z tyreotoksykozą.

Działanie przeciwcholinergiczne

Z powodu działania przeciwcholinergicznego, należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów z objawowym rozrostem gruczołu krokowego, zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesączania. Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności przerwania stosowania tego produktu leczniczego i natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów przedmiotowych lub podmiotowych.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwcholinergicznym (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Glikopironium jest wydalone głównie przez nerki, dlatego pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.), w tym pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy wymagają dializy, powinni być leczeni tym produktem leczniczym tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ten produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 5.2). Pacjentów tych należy monitorować w kierunku możliwych działań niepożądanych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji leków z tym produktem leczniczym, jednak na podstawie badań w warunkach *in vitro* uznaje się, że możliwość wystąpienia interakcji metabolicznych jest mała (patrz punkt 5.2).

Formoterol w stężeniach istotnych terapeutycznie nie hamuje aktywności enzymów CYP450 (patrz punkt 5.2). Budezonid i glikopironium w stężeniach istotnych terapeutycznie nie hamują i nie indukują aktywności enzymów CYP450.

Metabolizm budezonidu przebiega głównie z udziałem CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Należy oczekiwać, że jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami CYP3A, np. itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy HIV i produktami zawierającymi kobicystat spowoduje zwiększenie ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych i należy go unikać, chyba że korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów; w takim przypadku pacjentów należy monitorować pod kątem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Ma to ograniczone znaczenie kliniczne w krótkotrwałym leczeniu (trwającym 1-2 tygodnie).

Ograniczone dane dotyczące interakcji z budezonidem wziewnym stosowanym w dużych dawkach wskazują, że może wystąpić znaczne zwiększenie jego stężenia w osoczu (średnio 4-krotne) w przypadku jednoczesnego podawania itrakonazolu w dawce 200 mg raz na dobę z wziewnym budezonidem (dawka pojedyncza 1000 mikrogramów).

Ponieważ glikopironium jest wydalone głównie przez nerki, mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi, które wpływają na mechanizm wydalania przez nerki. W warunkach *in vitro* glikopironium jest substratem dla białek transportowych w nerkach OCT2 i MATE1/2K. Wpływ cymetydyny, doświadczonego inhibitora OCT2 i MATE1, na dystrybucję glikopironium podanego wziewnie powodował ograniczone zwiększenie jego całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC_{0-t}) o 22% i niewielkie zmniejszenie klirensu nerkowego o 23%, spowodowane jednoczesnym podawaniem cymetydyny

Interakcje farmakodynamiczne

Inne leki przeciwmuskarynowe i sympatykomimetyczne

Nie badano i nie zaleca się jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z innymi lekami przeciwocholinergicznymi i (lub) długo działającymi lekami z grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, gdyż może on nasilać znane działania niepożądane wziewnych antagonistów receptorów muskarynowych lub agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych (patrz punkt 4.4 i punkt 4.9).

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych będących agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych może mieć potencjalne działanie addycyjne; z tego względu konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych będących agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych z formoterolem.

Hipokaliemia wywołana produktami leczniczymi

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze, w tym pochodne ksantyny, steroidy i diuretyki nieoszczędzające potasu mogą nasilać możliwe początkowe działanie hipokaliemiczne (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększać skłonność do zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

Leki β -adrenolityczne

Leki β -adrenolityczne (w tym w postaci kropli do oczu) mogą osłabiać lub hamować działanie formoterolu. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków β -adrenolitycznych, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Jeśli stosowanie leków β -adrenolitycznych jest konieczne, preferuje się kardioselektywne leki β -adrenolityczne.

Inne interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne leczenie chinidyną, dizopiramidem, prokainamidem, lekami przeciwhistaminowymi, inhibitorami monoaminooksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i fenotiazynami może wydłużać odstęp QT i zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii komorowych. Ponadto, L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zmniejszyć tolerancję serca na agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych

Jednoczesne leczenie inhibitorami monoaminooksydazy, w tym produktami leczniczymi o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może powodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Ryzyko wystąpienia arytmii jest zwiększone u pacjentów otrzymujących jednocześnie znieczulenie z zastosowaniem węglowodorów halogenowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczących stosowania budezonidu, glikopironium i formoterolu u kobiet w okresie ciąży.

Dane dotyczące wziewnego stosowania budezonidu u ponad 2 500 kobiet w ciąży wskazują na brak zwiększonego ryzyka działań teratogennych związanych ze stosowaniem budezonidu. Badania po podaniu pojedynczej dawki u ludzi wykazały, że bardzo mała ilość glikopironium przenika przez barierę łożyskową.

Nie ma doświadczenia ani dowodów na występowanie zastrzeżeń do bezpieczeństwa stosowania propelentu norfluranu (HFA134a) u ludzi w okresie ciąży lub karmienia piersią. Jednak badania dotyczące wpływu HFA134a na reprodukcję oraz rozwój zarodka i płodu u zwierząt nie wykazały klinicznie znaczących działań niepożądanych.

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu tego produktu leczniczego na reprodukcję zwierząt. Wykazano, że budezonid ma toksyczny wpływ na zarodek i płód u szczurów i królików, co jest działaniem klasy glikokortykosteroidów. Po podaniu bardzo dużych dawek/przy bardzo dużej ekspozycji ogólnoustrojowej formoterol powoduje utratę zarodków po implantacji, jak również zmniejszoną masę urodzeniową i mniejszą przeżywalność potomstwa we wczesnym okresie pourodzeniowym, natomiast glikopironium nie miało znamiennej wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Podawanie tego produktu leczniczego kobietom w ciąży należy rozważać wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewana korzyść dla matki uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Farmakologiczne badanie kliniczne wykazało, że budezonid podawany wziewnie przenika do mleka kobiecego. Jednak w próbkach krwi niemowląt karmionych piersią budezonid nie był wykrywany. Na podstawie parametrów farmakokinetycznych oszacowano, że stężenie w osoczu dziecka stanowi mniej niż 0,17% stężenia w osoczu matki. W związku z tym nie należy spodziewać się działań wywołanych budezonidem u dzieci karmionych piersią, których matki otrzymują terapeutyczne dawki tego produktu leczniczego. Nie wiadomo, czy glikopironium lub formoterol przenikają do mleka ludzkiego. Zgłoszono dowody świadczące o przenikaniu glikopironium i formoterolu do mleka samic szczurów.

Podawanie tego produktu leczniczego kobietom karmiącym piersią należy rozważyć tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki są większe niż potencjalne ryzyko dla dziecka.

Płodność

Badania na szczurach wykazały niepożądany wpływ na płodność tylko podczas podawania dawek większych niż maksymalna ekspozycja na formoterol u ludzi (patrz punkt 5.3). Podawanie budezonidu i glikopironium w monoterapii nie miało niepożądanego wpływu na płodność szczurów. Jest mało prawdopodobne, aby ten produkt leczniczy podawany w zalecanej dawce wpływał na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trixeo Aerosphere nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia niezbyt częstego działania niepożądanego – zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa charakteryzuje się efektem klasy kortykosteroidów, leków przeciwocholinergicznymi i β_2 -mimetyków, związanym z poszczególnymi składnikami skojarzenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy były: zapalenie płuc (4,6%), ból głowy (2,7%) i zakażenie układu moczowego (2,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych opiera się na doświadczeniu ze stosowaniem tego produktu leczniczego w badaniach klinicznych oraz na doświadczeniu ze stosowaniem jego poszczególnych składników oddzielnie.

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin	Częstość występowania
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Kandydoza jamy ustnej Zapalenie płuc	Często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia</i>	Objawy przedmiotowe i podmiotowe	Bardzo rzadko

<i>endokrynologiczne</i>	ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, np. niedoczynność nadnerczy	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hiperglikemia	Często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Niepokój Bezsenność	Często
	Depresja Pobudzenie Niepokój, zwłaszcza ruchowy Nerwowość	Niezbyt często
	Nietypowe zachowanie	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy Drżenie	Niezbyt często
<i>Zaburzenia oka</i>	Nieostre widzenie (patrz punkt 4.4) Zaćma Jaskra	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia serca</i>	Kołatanie serca	Często
	Dławica piersiowa Tachykardia Zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe)	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Dysfonia Kaszel	Często
	Podrażnienie gardła Skurcz oskrzeli	Niezbyt często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności	Często
	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Powstawanie wybroczyn (siniaków)	Niezbyt często
<i>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Skurcze mięśni	Często
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Zakażenie układu moczowego	Często
	Zatrzymanie moczu	Niezbyt często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie płuc

Badanie KRONOS było 24-tygodniowym badaniem, w którym łącznie uczestniczyło 1 896 pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (średnia wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela na wizycie przesiewowej wyniosła 50% wartości należnej, odchylenie standardowe [SD] 14%), z których u 26% wystąpiło zaostrzenie POChP w roku poprzedzającym przystąpienie do badania. Częstość występowania potwierdzonych zdarzeń zapalenia płuc zgłaszanych do 24. tygodnia wyniosła 1,9% (12 pacjentów) w grupie stosującej produkt leczniczy Trixeo Aerosphere (n=639), 1,6% (10 pacjentów) w grupie stosującej formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium (FOR/GLY) MDI w dawce 5/7,2 mikrogramów (n=625), 1,9% (6 pacjentów) w grupie stosującej formoterolu fumaran dwuwodny/budezonid (FOR/BUD) MDI w dawce 5/160 mikrogramów (n=314) i 1,3% (4 pacjentów) w grupie otwartego leczenia formoterolu fumaranem dwuwodnym/budezonidem w Turbuhalerze (FOR/BUD) TBH w dawce

6/200 mikrogramów (n=318). W badaniu KRONOS nie odnotowano zakończonych zgonem przypadków zapalenia płuc po zastosowaniu produktu Trixeo Aerosphere.

Badanie ETHOS było 52-tygodniowym badaniem, w którym łącznie uczestniczyło 8 529 pacjentów (w populacji do oceny bezpieczeństwa) z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego oraz z umiarkowanymi lub ciężkimi zaostrzeniami w wywiadzie, występującymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy (średnia wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela na wizycie przesiewowej wyniosła 43% wartości należnej, SD 10%). Częstość występowania potwierdzonego zapalenia płuc wyniosła 4,2% (90 pacjentów) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Trixeo Aerosphere (n=2144), 3,5% (75 pacjentów) w grupie otrzymującej formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium/budezonid (FOR/GLY/BUD) MDI w dawce 5/7,2/80 mikrogramów (n=2124), 2,3% (48 pacjentów) w grupie otrzymującej FOR/GLY MDI w dawce 5/7,2 mikrogramów (n=2125) oraz 4,5% (96 pacjentów) w grupie otrzymującej FOR/BUD MDI w dawce 5/160 mikrogramów (n=2136). W badaniu ETHOS w fazie leczenia odnotowano pięć zakończonych zgonem przypadków zapalenia płuc (dwa w grupie otrzymującej FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, trzy w grupie otrzymującej FOR/GLY MDI i żadnego w grupie otrzymującej produkt leczniczy Trixeo Aerosphere).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do nasilonych objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych ze stosowaniem leków przeciwcholinergicznym i (lub) β_2 -mimetyków, wśród których najczęściej występują: niewyraźne widzenie, suchość w jamie ustnej, nudności, skurcze mięśni, drżenie, ból głowy, kołatanie serca i skurczowe nadciśnienie tętnicze. W przypadku przewlekłego stosowania zbyt dużych dawek mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe glikokortykosteroidu.

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania tego produktu leczniczego. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie wspomagające wraz z właściwym monitorowaniem stanu pacjenta, w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z kortykosteroidami, kod ATC: R03AL11

Mechanizm działania

Trixeo Aerosphere zawiera budezonid, glikokortykosteroid oraz dwa leki rozszerzające oskrzela: glikopironium, długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych (lek przeciwcholinergiczny) i formoterol, długo działającego agonistę receptorów β_2 -adrenergicznych.

Budezonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje szybkie (występujące w ciągu kilku godzin) i zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych.

Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych, często nazywanym także lekiem przeciwocholinergicznym. Głównym celem działania leków przeciwocholinergicznymi są receptory muskarynowe znajdujące się w układzie oddechowym. W drogach oddechowych glikopironium wykazuje działanie farmakologiczne przez zahamowanie receptora M3 w mięśniach gładkich, co powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie antagonistyczne jest kompetycyjne i odwracalne. Zapobieganie zwężeniu oskrzeli wywołanemu przez metylocholinę i acetylocholinę było zależne od dawki i utrzymywało się przez ponad 12 godzin.

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów β_2 -adrenergicznych, który po podaniu wziewnym powoduje szybkie i długotrwałe rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela jest zależne od dawki, a jego początek następuje w ciągu 1-3 minut po inhalacji. Działanie utrzymuje się co najmniej 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Trixeo Aerosphere oceniano u pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego w dwóch randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych, ETHOS i KRONOS. Oba badania były badaniami wieloośrodkowymi, prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. U pacjentów występowały objawy choroby, a wynik punktowy Testu Oceny POChP (ang. COPD Assessment Test, CAT) wynosił ≥ 10 podczas codziennego otrzymywania dwóch lub więcej terapii podtrzymujących przez co najmniej 6 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe.

Badanie ETHOS było 52-tygodniowym badaniem (N=8 588 zrandomizowanych pacjentów; 60% mężczyzn, średni wiek 65 lat), w którym porównywano dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę produktu leczniczego Trixeo Aerosphere, formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium (FOR/GLY) MDI w dawce 5/7,2 mikrogramów i formoterolu fumaranu dwuwodnego/budezonidu (FOR/BUD) MDI w dawce 5/160 mikrogramów. U pacjentów występowała POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (wartość FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wynosiła od $\geq 25\%$ do $< 65\%$ wartości należnej), a warunkiem koniecznym była obecność w wywiadzie jednego lub więcej umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP w roku poprzedzającym badanie przesiewowe. Odsetek pacjentów z umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką postacią POChP wynosił odpowiednio 29%, 61% i 11%. Średnia początkowa wartość FEV_1 we wszystkich grupach wynosiła 1021-1066 ml, natomiast podczas badań przesiewowych średnia wartość FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 43% wartości należnej, a średni wynik CAT wyniósł 19,6. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania ETHOS była częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP podczas leczenia w grupie otrzymującej produkt Trixeo Aerosphere w porównaniu z leczeniem FOR/GLY MDI i FOR/BUD MDI.

Badanie KRONOS było 24-tygodniowym badaniem (N=1 902 zrandomizowanych pacjentów; 71% mężczyzn, średni wiek 65 lat), w którym porównywano dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę produktu leczniczego Trixeo Aerosphere, FOR/GLY MDI w dawce 5/7,2 mikrogramów, FOR/BUD MDI w dawce 5/160 mikrogramów oraz otwarte leczenie aktywnym lekiem porównawczym formoterolu fumaranem dwuwodnym/budezonidem podawanym przez Turbuhaler (FOR/BUD TBH) w dawce 6/200 mikrogramów. U pacjentów występowała POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (wartość FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wyniosła od $\geq 25\%$ do $< 80\%$ wartości należnej). Odsetek pacjentów z umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką postacią POChP wyniósł odpowiednio 49%, 43% i 8%. Średnia początkowa wartość FEV_1 we wszystkich grupach wyniosła 1050-1193 ml, a podczas badań przesiewowych średnia wartość FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 50% wartości należnej, ponad 26% pacjentów zgłaszało w wywiadzie jedno lub więcej umiarkowanych bądź ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu poprzedzającego roku, a średni wynik CAT wyniósł 18,3. W podgrupie pacjentów kontynuowano obserwację przez 28 tygodni, do upływu 52 tyg leczenia. Pierwszorzędnymi punktami końcowymi w badaniu KRONOS były: pole pod krzywą FEV_1 od 0 do 4 godzin (FEV_1 AUC₀₋₄) podczas leczenia w okresie 24 tygodni w odniesieniu do produktu Trixeo Aerosphere w porównaniu z

FOR/BUD MDI oraz spowodowana leczeniem zmiana względem wartości początkowych w porannej minimalnej wartości FEV_1 przed podaniem dawki w okresie 24 tygodni w porównaniu z leczeniem FOR/GLY MDI.

W momencie włączenia do badania najczęstszymi lekami stosowanymi w POChP zgłaszanymi w badaniach ETHOS i KRONOS były ICS + LABA + LAMA (odpowiednio 39%, 27%), ICS + LABA (odpowiednio 31%, 38%) i LAMA + LABA (odpowiednio 14%, 20%).

Wpływ na zaostrzenia choroby

Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia:

W 52-tygodniowym badaniu ETHOS produkt leczniczy Trixeo Aerosphere istotnie zmniejszał roczną częstość występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń podczas leczenia o 24% (95% CI: 17, 31; $p < 0,0001$) w porównaniu z FOR/GLY MDI (częstość występowania; 1,08 w porównaniu z 1,42 zdarzenia na pacjento-rok) oraz o 13% (95% CI: 5, 21; $p = 0,0027$) w porównaniu z FOR/BUD MDI (częstość występowania; 1,08 w porównaniu z 1,24 zdarzenia na pacjento-rok).

Korzyści obserwowane w badaniu KRONOS w odniesieniu do rocznej częstości występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń POChP w okresie 24 tygodni były na ogół spójne z korzyściami obserwowanymi w badaniu ETHOS. Poprawa w porównaniu z leczeniem FOR/GLY MDI była istotna statystycznie; jednak poprawa w porównaniu z leczeniem FOR/BUD MDI i FOR/BUD TBH nie osiągnęła istotności statystycznej.

Ciężkie zaostrzenia (będące przyczyną hospitalizacji lub zgonu):

W badaniu ETHOS produkt leczniczy Trixeo Aerosphere powodował liczbowe zmniejszenie rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń podczas leczenia o 16% (95% CI: -3, 31; $p = 0,0944$) w porównaniu z leczeniem FOR/GLY MDI (częstość występowania; 0,13 w porównaniu z 0,15 zdarzenia na pacjento-rok) i istotnie zmniejszał roczną częstość występowania ciężkich zaostrzeń podczas leczenia o 20% (95% CI: 3, 34; $p = 0,0221$) w porównaniu z leczeniem FOR/BUD MDI (częstość występowania; 0,13 w porównaniu z 0,16 zdarzenia na pacjento-rok).

W obu badaniach korzystny wpływ na redukcję występowania zaostrzeń, lub tylko: redukcję występowania zaostrzeń obserwowano u pacjentów z umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką postacią POChP.

Wpływ na czynność płuc

W badaniach ETHOS i KRONOS produkt leczniczy Trixeo Aerosphere powodował podczas leczenia poprawę czynności płuc (FEV_1) w porównaniu z FOR/GLY MDI i FOR/BUD MDI (wyniki badania ETHOS, patrz Tabela 2, a wyniki badania KRONOS, patrz Tabela 3). Działanie to utrzymywało się w 24-tygodniowym okresie leczenia w obu badaniach oraz przez 52 tygodnie w badaniu ETHOS.

Tabela 2: Analizy czynności płuc – badanie ETHOS (dodatkowe badanie ze spirometrią)

	Trixeo Aerosphere (N=747)	FOR/GLY MDI (N=779)	FOR/BUD MDI (N=755)	Różnica między grupami terapeutycznymi 95% CI	
				Trixeo Aerosphere w porównaniu z FOR/GLY MDI	Trixeo Aerosphere w porównaniu z FOR/BUD MDI
Wartość FEV_1 mierzona przy małym stężeniu leku („trough”) (ml) w ciągu 24	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) $p < 0,0001$	76 ml (58, 94) $p < 0,0001^{\#}$

tygodni, średnia zmiana LS względem wartości początkowej (SE)					
FEV ₁ AUC ₀₋₄ w ciągu 24 tygodni; średnia zmiana LS względem wartości początkowej (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p<0,0001 [#]	99 ml (82, 117) p<0,0001

wartość p nieskorygowana o liczebność w hierarchicznym planie testowania

LS = metoda najmniejszych kwadratów, SE = błąd standardowy, CI = przedziały ufności, N = liczba w populacji Intent-to-Treat

Tabela 3: Analizy czynności płuc – badanie KRONOS

	Trixeo Aerosphere (N=639)	FOR/ GLY MDI (N=625)	FOR/ BUD MDI (N=314)	FOR/ BUD TBH (N=318)	Różnica między grupami terapeutycznymi 95% CI		
					Trixeo Aerosphere w porównaniu z FOR/GLY MDI	Trixeo Aerosphere w porównaniu z FOR/BUD MDI	Trixeo Aerosphere w porównaniu z FOR/BUD TBH
Wartość FEV ₁ mierzona przy małym stężeniu leku („trough”) (ml) w ciągu 24 tygodni, średnia zmiana LS względem wartości początkowej (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 w ciągu 24 tygodni; średnia zmiana LS względem wartości początkowej (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

wartość p nieskorygowana o liczebność w hierarchicznym planie testowania

LS = metoda najmniejszych kwadratów, SE = błąd standardowy, CI = przedziały ufności, N = liczba w populacji Intent-to-Treat

Złagodzenie objawów

W badaniu ETHOS średni wyjściowy indeks duszności wynosił od 5,8 do 5,9 we wszystkich grupach terapeutycznych. Produkt leczniczy Trixeo Aerosphere znamienne łagodził duszność (mierzoną za pomocą wskaźnika nasilenia duszności TDI [ang. Transition Dyspnoea Index] w ciągu 24 tygodni) w porównaniu z FOR/GLY MDI (0,40 jednostki; 95% CI: 0,24; 0,55; p<0,0001) i w porównaniu z FOR/BUD MDI (0,31 jednostki; 95% CI: 0,15; 0,46; p<0,0001). Poprawa ta utrzymywała się przez 52 tygodnie. W badaniu KRONOS średni wyjściowy indeks duszności wynosił od 6,3 do 6,5 we wszystkich grupach wiekowych. Produkt leczniczy Trixeo Aerosphere spowodował istotne złagodzenie duszności w okresie 24 tygodni w porównaniu z FOR/BUD TBH (0,46 jednostki; 95% CI: 0,16; 0,77; p=0,0031). Poprawa w porównaniu z FOR/GLY MDI i FOR/BUD MDI nie osiągnęła istotności statystycznej.

Jakość życia związana ze stanem zdrowia

W badaniu ETHOS produkt leczniczy Trixeo Aerosphere znamienne poprawiał stan zdrowia związany z chorobą (oceniany na podstawie łącznej punktacji za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego [ang. St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ]) w ciągu 24 tygodni w porównaniu z FOR/GLY MDI (poprawa -1,62; 95% CI: -2,27; -0,97; $p < 0,0001$) i w porównaniu z FOR/BUD MDI (poprawa -1,38, 95% CI: -2,02; -0,73; $p < 0,0001$). Poprawa ta utrzymywała się przez 52 tygodnie. W badaniu KRONOS poprawa względem leczenia FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI i FOR/BUD TBH nie osiągnęła istotności statystycznej.

Stosowanie leków doraźnych

W badaniu ETHOS produkt leczniczy Trixeo Aerosphere powodował znaczne zmniejszenie stosowania leku doraźnego podczas leczenia w ciągu 24 tygodni w porównaniu z FOR/GLY MDI (różnica między grupami terapeutycznymi -0,51 rozpylenia/dobę; 95% CI: -0,68; -0,34; $p < 0,0001$) i FOR/BUD MDI (różnica między grupami terapeutycznymi -0,37 rozpylenia/dobę; 95% CI: -0,54; -0,20; $p < 0,0001$). Zmniejszenie zużycia tych leków utrzymywało się przez 52 tygodnie. W badaniu KRONOS różnice względem leczenia FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI i FOR/BUD TBH nie były istotne statystycznie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Trixeo Aerosphere we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wziewnym przyjęciu skojarzenia formoterolu, glikopironium i budezonidu właściwości farmakokinetyczne każdej substancji czynnej były podobne do właściwości obserwowanych dla każdej substancji czynnej podawanej oddzielnie.

Wpływ komory inhalacyjnej

Stosowanie tego produktu leczniczego z komorą inhalacyjną Aerochamber Plus Flow-Vu u zdrowych ochotników zwiększało całkowitą ekspozycję ogólnoustrojową (mierzoną za pomocą AUC_{0-t}) na budezonid i glikopironium odpowiednio o 33% i 55%, podczas gdy ekspozycja na formoterol pozostawała niezmienną. U pacjentów z dobrą techniką inhalacji ekspozycja ogólnoustrojowa nie zwiększała się w przypadku użycia komory inhalacyjnej.

Wchłanianie

Budezonid

Po wziewnym podaniu tego produktu leczniczego pacjentom z POChP, stężenie maksymalne (C_{max}) budezonidu występowało w ciągu 20 do 40 minut. Stan stacjonarny jest osiągany po około 1 dniu wielokrotnego podawania tego produktu leczniczego, a stopień ekspozycji jest około 1,3 razy większy niż po podaniu pierwszej dawki.

Glikopironium

Po wziewnym podaniu tego produktu leczniczego pacjentom z POChP C_{max} glikopironium występowało po 6 minutach. Stan stacjonarny jest osiągany po około 3 dniach wielokrotnego podawania tego produktu leczniczego, a stopień ekspozycji jest około 1,8 razy większy niż po podaniu pierwszej dawki.

Formoterol

Po wziewnym podaniu tego produktu leczniczego pacjentom z POChP C_{max} formoterolu występowało w ciągu 40 do 60 minut. Stan stacjonarny jest osiągany po około 2 dniach wielokrotnego podawania

tego produktu leczniczego, a stopień ekspozycji jest około 1,4 razy większy niż po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

Budezonid

Szacowana pozorna objętość dystrybucji budezonidu w stanie stacjonarnym wynosi 1200 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Budezonid wiąże się z białkami osocza w około 90%.

Glikopironium

Szacowana pozorna objętość dystrybucji glikopironium w stanie stacjonarnym wynosi 5500 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. W zakresie stężeń 2-500 nmol/l wiązanie glikopironium z białkami osocza wynosiło od 43% do 54%.

Formoterol

Szacowana pozorna objętość dystrybucji formoterolu w stanie stacjonarnym wynosi 2400 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. W zakresie stężeń 10-500 nmol/l wiązanie formoterolu z białkami osocza wynosiło od 46% do 58%.

Metabolizm

Budezonid

W wyniku efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega przemianom do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów budezonidu, 6 β -hydroksybudezonidu i 16 α -hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu.

Glikopironium

Jak wynika z literatury i badania w warunkach *in vitro* z zastosowaniem ludzkich hepatocytów, metabolizm odgrywa niewielką rolę w całkowitej eliminacji glikopironium. Głównym enzymem uczestniczącym w metabolizmie glikopironium jest CYP2D6.

Formoterol

Główny metabolizm formoterolu zachodzi na drodze bezpośredniej glukuronidacji i O-demetylacji, po których następuje sprzęganie i powstanie nieaktywnych metabolitów. Drugorzędowe szlaki metaboliczne obejmują deformylację i sprzęganie z siarczanami. CYP2D6 i CYP2C zostały zidentyfikowane jako odpowiedzialne w największym stopniu za O-demetylację.

Eliminacja

Budezonid

Budezonid jest wydalany w drodze przemian metabolicznych katalizowanych głównie przez enzym CYP3A4. Metabolity budezonidu są wydalane z moczem w postaci wolnej lub sprzężonej. W moczu wykryto tylko nieznaczną ilość budezonidu w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji budezonidu, określony na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wynosił 5 godzin.

Glikopironium

Po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg glikopironium znakowanego radioizotopem 85% dawki podanego leku wykryto w moczu 48 godzin po podaniu; część radioaktywności wykryto także w żółci. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji glikopironium, ustalony na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wynosił 15 godzin.

Formoterol

Wydalenie formoterolu badano u sześciu zdrowych osób po jednoczesnym podaniu doustnym i dożylnym formoterolu znakowanego radioizotopem. W tym badaniu 62% formoterolu znakowanego radioizotopem było wydalone z moczem, natomiast 24% było wydalone z kałem. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji formoterolu, określony na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wyniósł 10 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, rasa/grupa etniczna i masa ciała

Nie ma konieczności dostosowania dawki na podstawie wpływu wieku, płci lub masy ciała na parametry farmakokinetyczne budezonidu, glikopirionium i formoterolu. Nie obserwowano znaczących różnic w całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC, pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) dla wszystkich związków pomiędzy zdrowymi Japończykami, Chińczykami a osobami z krajów zachodnich. Dane farmakokinetyczne dla innych grup etnicznych lub ras są niewystarczające.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań właściwości farmakokinetycznych tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ponieważ zarówno budezonid, jak i formoterol są wydalone przede wszystkim na drodze metabolizmu wątrobowego, można oczekiwać zwiększonej ekspozycji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Glikopirionium jest usuwane z krążenia układowego przede wszystkim przez nerki, dlatego nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na właściwości farmakokinetyczne budezonidu, glikopirionium i formoterolu.

Wpływ zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na budezonid, glikopirionium i formoterol w okresie do 24 tygodni oceniano w analizie farmakokinetyki populacyjnej. Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR) wynosił od 31 do 192 ml/min, co odzwierciedla stan od umiarkowanych zaburzeń czynności nerek do braku zaburzeń czynności nerek. Symulacja ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC₀₋₁₂) u pacjentów z POChP z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 45 ml/min) wskazuje na około 68% zwiększenie ekspozycji na glikopirionium w porównaniu z pacjentami z POChP z prawidłową czynnością nerek (eGFR >90 ml/min). Nie wykazano wpływu czynności nerek na ekspozycję na budezonid lub formoterol. U pacjentów z POChP z małą masą ciała i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja ogólnoustrojowa na glikopirionium może być około dwukrotnie większa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Danie niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem skojarzenia budezonidu, glikopirionium i formoterolu dotyczących działania genotoksycznego, rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa.

W badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję prowadzonych na zwierzętach wykazano, że glikokortykosteroidy, takie jak budezonid, powodują wady wrodzone (rozszerzenie podniebienia, zniekształcenia układu kostnego). Nie wydaje się jednak, aby wyniki badań na zwierzętach miały znaczenie dla ludzi stosujących lek w zalecanych dawkach (patrz punkt 4.6). Budezonid nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy. U szczurów obserwowano zwiększoną częstość

występowania guzów wątrobowokomórkowych, co uważa się za efekt klasy u szczurów związany z długotrwałym narażeniem na kortykosteroidy.

Badania dotyczące wpływu formoterolu na reprodukcję u zwierząt wykazały nieznacznie zmniejszoną płodność u samców szczurów w przypadku dużej ekspozycji ogólnoustrojowej oraz utratę zarodków po implantacji, jak również zmniejszoną przeżywalność potomstwa we wczesnym okresie po urodzeniu i zmniejszenie masy urodzeniowej przy znacząco większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż ekspozycja osiągnięta podczas stosowania leku w warunkach klinicznych. Niewielkie zwiększenie częstości występowania mięśniaków macicy obserwowano u szczurów i myszy leczonych formoterolem; działanie to uważa się za efekt klasy u gryzoni po długotrwałej ekspozycji na duże dawki agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych.

Badania dotyczące wpływu glikopironium na reprodukcję u zwierząt wykazały zmniejszoną masę płodów szczurów i królików oraz małe przyrosty masy ciała potomstwa szczurów przed zakończeniem karmienia piersią po znacząco większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż ekspozycja osiągnięta podczas stosowania u ludzi. U szczurów i myszy nie obserwowano dowodów na rakotwórcze działanie glikopironium.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Norfluran
1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina
Wapnia chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia torebki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie narażać na działanie temperatur wyższych niż 50°C. Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.
Przechowywać w suchym miejscu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Trixeo Aerosphere to inhalator ciśnieniowy odmierzający dawkę, złożony z pojemnika pokrytego aluminium, z żółtym plastikowym urządzeniem dawkującym i białym ustnikiem z dołączoną szarą, plastikową nasadką chroniącą przed zakurzeniem, i ze wskaźnika dawki. Każdy inhalator jest pakowany osobno w torebkę z folii laminowanej, zawierającą saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć oraz w pudełko tekturowe.

Opakowanie zawierające 1 pojemnik ze 120 dawkami.

Opakowania zbiorcze zawierające 360 dawek (3 pojemniki po 120 dawek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Pojemnika ciśnieniowego nie należy łamać, przebijać ani palić, nawet jeżeli jest pusty.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1498/002 120 dawek
EU/1/20/1498/003 360 dawek (3 opakowania po 120 dawek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.