

**I PIELIKUMS**

**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trixeo Aerosphere 5 mikrogrami/7,2 mikrogrami/160 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs izsmidzinājums (ar izsmidzinātāju ievadītā deva) satur 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta (*formoteroli fumaras dihydricus*), 9 mikrogramus glikopironija bromīda, kas atbilst 7,2 mikrogramiem glikopironija (*glycopyrronium*), un 160 mikrogramus budezonīda (*budesonidum*).

Izsmidzinājumam atbilstošā dozētā deva ir 5,3 mikrogrami formoterola fumarāta dihidrāta, 9,6 mikrogrami glikopironija bromīda, kas atbilst 7,7 mikrogramiem glikopironija, un 170 mikrogrami budezonīda.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija.

Balta suspensija.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Trixeo Aerosphere lietošana ir indicēta vidēji smagas vai smagas hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) balstterapijā pieaugušiem pacientiem, kuriem terapija ar inhalējamu kortikosteroīda un ilgstošas darbības bēta2-agonista kombināciju vai ilgstošas darbības bēta2-agonista un ilgstošas darbības muskarīnreceptoru antagonistu nav pietiekama (informāciju par ietekmi uz simptomu kontroli un paasinājumu novēršanu skatīt 5.1. apakšpunktā).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā un maksimālā deva ir divas inhalācijas divreiz dienā (divas inhalācijas no rīta un divas inhalācijas vakarā).

Ja deva ir izlaista, tā jālieto pēc iespējas ātrāk, bet nākamā deva tad jālieto parastajā laikā. Aizmirstās devas kompensēšanai nedrīkst lietot dubultu devu.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem šīs zāles var lietot ieteicamajā devā. Ieteicamās devas var lietot arī pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru

slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze, bet tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem šīs zāles var lietot ieteicamajā devā. Ieteicamās devas var lietot arī pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, bet tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Šīs zāles nav piemērotas lietošanai bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam) HOPS indikācijas gadījumā.

#### Lietošanas veids

Lietošanai inhalācijās.

#### *Norādījumi par lietošanu*

Lai nodrošinātu šo zāļu pareizu lietošanu, ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam ir jāparāda pacientam, kā pareizi lietot inhalatoru, un regulāri jāpārbauda, vai pacients inhalāciju veic pareizi. Pacientam jāiesaka rūpīgi izlasīt lietošanas instrukciju un ievērot tajā sniegtos norādījumus par lietošanu.

**Piezīme:** svarīgi norādīt pacientiem, ka:

- inhalatoru nedrīkst lietot tad, ja folijas maiņā esošais mitruma saistītājs ir izbiris no paciņas. Lai panāktu labāku rezultātu, pirms lietošanas inhalatoram ir jābūt istabas temperatūrā;
- inhalators ir jā sagatavo lietošanai, to sakratot un veicot četrus izsmidzinājumus gaisā pirms pirmās lietošanas reizes vai divus izsmidzinājumus gaisā tad, ja inhalators nav ticis lietots vairāk nekā septiņas dienas, pēc tā ieknedēšanas mazgāšanas vai inhalatora nokrišanas;
- pēc devas inhalēšanas mute ir jāizskalo ar ūdeni, lai mazinātu mutes un rīkles kandidozes risku. Ūdeni nedrīkst norīt.

Izsmidzinot Trixeo Aerosphere, no flakona zem spiediena ar lielu ātrumu tiek izvadīts noteikts tilpums suspensijas. Ja pacients veic ieelpu caur iemutni, vienlaikus aktivizējot inhalatoru, aktīvā viela kopā ar ieelpoto gaisu nonāk elpceļos.

Lai nodrošinātu pareizu šo zāļu dozēšanu, pacienti, kuriem ir grūtības zāļu izsmidzināšanu saskaņot ar inhalēšanu, var izmantot Trixeo Aerosphere kopā ar krājtelpu. Trixeo Aerosphere var izmantot kopā ar krājtelpas ierīcēm, tostarp Aerochamber Plus Flow-Vu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### Nav paredzēts lietošanai akūtas epizodes gadījumā

Šīs zāles nav indicētas lietošanai akūtu bronhu spazmu gadījumā, t.i., kā glābšanas zāles.

##### Paradoksālas bronhu spazmas

Formoterola/glikopironija/budezonīda lietošana var izraisīt paradoksālas bronhu spazmas, kuru gadījumā uzreiz pēc devas lietošanas rodas sēkšana un elpas trūkums un kas var apdraudēt dzīvību. Paradoksālu bronhu spazmu gadījumā ārstēšana ar šīm zālēm nekavējoties jāpārtrauc. Pacients ir jāizmeklē, un, ja nepieciešams, jāsaņem alternatīva terapija.

## Slimības pastiprināšanās

Šo zāļu lietošanu nav ieteicams pārtraukt pēkšņi. Ja pacientam šķiet, ka terapija nav efektīva, viņam jāturpina zāļu lietošana un jāmeklē medicīniska palīdzība. Arvien intensīvāka simptomus mazinošu bronhodilatatoru lietošana liecina par slimības pastiprināšanos, un tās gadījumā atkārtoti jānovērtē terapijas piemērotība. Pēkšņa un progresējoša HOPS simptomu pastiprināšanās var būt bīstama dzīvībai, tādēļ pacientam neatliekami jāveic medicīniska izmeklēšana.

## Ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu

Pēc muskarīnreceptoru antagonistu un simpatomimētisku līdzekļu, tai skaitā glikopironija un formoterola, lietošanas iespējama tāda ietekme uz sirds un asinsvadu sistēmu, kā sirdsdarbības aritmija, piemēram, priekšskambaru mirdzēšana un tahikardija. Šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem ar klīniski nozīmīgām nekontrolētām un smagām sirds un asinsvadu sistēmas slimībām, piemēram, nestabilu išēmisko sirds slimību, akūtu miokarda infarktu, kardiomiopātiju, sirds aritmijām un smagu sirds mazspēju.

Piesardzība jāievēro, ārstējot arī pacientus ar pierādītu vai iespējamu QTc intervāla pagarināšanos (QTc intervālu > 450 milisekundes vīriešiem vai > 470 milisekundes sievietēm), kā arī iedzimtu vai zāļu izraisītu QTc intervāla pagarināšanos.

## Kortikosteroīdu sistemātiskā iedarbība

Jebkura inhalējama kortikosterīda lietošanas gadījumā, īpaši gadījumos, kad ilgstošu laiku jālieto lielas devas, iespējama sistēmiska iedarbība. Inhalējamu zāļu gadījumā šādas ietekmes iespēja ir mazāka nekā perorālo kortikosterīdu gadījumā. Iespējamās sistēmiskās iedarbības izpausmes ietver Kušinga sindromu, kušingoidas pazīmes, nomāktu virsnieru darbību, kaulu minerālbūvuma samazināšanos, kataraktu un glaukomu. Iespējamā ietekme uz kaulu blīvumu īpaši jāapsver pacientiem ar osteoporozes riska faktoriem, kuri ilgstošu laika posmu lieto lielas devas.

## Redzes traucējumi

Gan sistēmiskas, gan vietējas kortikosteroīdu lietošanas gadījumā ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam rodas tādi simptomi, kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver nosūtīšana pie oftalmologa iespējamo cēloņu izvērtēšanai, kas var ietvert kataraktu, glaukomu vai retas slimības, piemēram, centrālu serozu horioretinopātiju (CSHR), par kuras rašanos ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un lokālas lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Perorālas terapijas aizstāšana

Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem perorāli steroīdi tiek aizstāti ar inhalējamām zālēm, jo šādiem pacientiem ievērojama laika posmu var saglabāties virsnieru traucējumu risks. Risks var būt arī pacientiem, kuriem ir bijusi nepieciešama kortikosteroīdu terapija lielā devā vai ilgstoša terapija ar inhalējamiem kortikosteroīdiem lielākajā ieteicamajā devā. Smaga stresa ietekmē šādiem pacientiem var rasties virsnieru mazspējas pazīmes un simptomi. Stresa periodos vai plānveida operācijas gadījumā jāapsver sistēmisko kortikosteroīdu papildu lietošana.

## Pneimonija pacientiem ar HOPS

HOPS slimniekiem, kuri lietojuši inhalējamus kortikosteroīdus, novērota paaugstināta saslimstība ar pneimoniju, tai skaitā pneimoniju, kuras gadījumā nepieciešama hospitalizācija. Ir daži pierādījumi, ka pneimonijas risks palielinās, pieaugot steroīdu devai, taču visos pētījumos tas nav pārliecinoši pierādīts.

Pārliedzošu klīnisko pierādījumu par pneimonijas riska atšķirībām starp dažādiem inhalējamiem kortikosteroīdu grupas medikamentiem nav.

Ārsti nedrīkst zaudēt modrību attiecībā uz iespējamo pneimonijas rašanos pacientiem ar HOPS, jo šādu infekciju klīniskās pazīmes pārklājas ar HOPS paasinājumu simptomiem. Pneimonijas riska faktori pacientiem ar HOPS ietver pašreizēju smēķēšanu, lielāku vecumu, mazu ķermeņa masas indeksu (KMI) un smagu HOPS.

### Hipokaliēmija

Ārstēšana ar  $\beta_2$  agonistiem var izraisīt potenciāli bīstamu hipokaliēmiju, un tā savukārt var izraisīt nevēlamas blakusparādības sirds un asinsvadu sistēmā. Ieteicams īpašu piesardzību ievērot pacientiem ar smagu HOPS, jo šādu efektu var pastiprināt hipoksija. Hipokaliēmiju var pastiprināt arī vienlaicīga ārstēšana ar citām zālēm, kuras var izraisīt hipokaliēmiju, piemēram, ksantīna atvasinājumiem, steroīdiem un diurētiskajiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Hiperglikēmija

$\beta_2$ -adrenerģisko agonistu inhalēšana lielās devās var izraisīt glikozes līmeņa paaugstināšanos plazmā. Tādēļ ārstēšanas laikā saskaņā ar spēkā esošajām vadlīnijām cukura diabēta slimniekiem jāuzrauga glikozes līmenis asinīs.

### Vienlaicīgi pastāvošas patoloģijas

Šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem ar tireotoksikozi.

### Antiholīnerģiskā aktivitāte

Šīm zālēm piemīt antiholīnerģiska aktivitāte, tādēļ, tās lietojot pacientiem ar simptomātisku priekšdziedzera hiperplāziju, urīna retenci vai slēgta leņķa glaukomu, jāievēro piesardzība. Pacienti jāinformē par akūtas slēgta leņķa glaukomas pazīmēm un simptomiem, kā arī par to, ka, attīstoties jebkurām minētām pazīmēm vai simptomiem, viņiem nekavējoties jāpārtrauc šo zāļu lietošana un jāsazinās ar savu ārstu.

Šīs zāles nav ieteicams lietot vienlaikus ar citām zālēm, kas satur antiholīnerģiskus līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

Glikopironijs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, tādēļ pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $< 30$  ml/min), tai skaitā pacienti ar nieru slimību terminālā stadijā, kuras gadījumā nepieciešama dialīze, šīs zāles drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem šīs zāles drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šādi pacienti pastiprināti jānovēro attiecībā uz iespējamām nevēlamām blakusparādībām.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Farmakokinētiskā mijiedarbība

Klīniski pētījumi par šo zāļu mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti, taču, pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, metaboliskas mijiedarbības iespēja tiek uzskatīta par zemu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Terapeitiski nozīmīgās koncentrācijās formoterols neinhibē CYP450 enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktu). Terapeitiski nozīmīgās koncentrācijās budezonīds un glikopironijs neinhibē un neinducē CYP450 enzīmus.

Budezonīda metabolismu veic galvenokārt CYP3A4 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Paredzams, ka lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, itrakonazolu, ketokonazolu, HIV proteāzes inhibitoriem un kobicistatu saturošām zālēm, palielina sistēmisko blakusparādību risku, tādēļ no vienlaicīgas šo zāļu lietošanas ir jāizvairās, ja vien ieguvums neatsver paaugstinātu sistēmisko kortikosteroīdu blakusparādību risku, un šādos gadījumos pacienti jānovēro attiecībā uz sistēmiskām kortikosteroīdu nevēlamām blakusparādībām. Īslaicīgas (1-2 nedēļu) terapijas gadījumā šīs ietekmes klīniskā nozīme ir ierobežota.

Ierobežotie dati par mijiedarbību ar lielām inhalēta budezonīda devām liecina, ka tad, ja vienlaikus ar vienreiz dienā lietotu 200 mg itrakonazola devu tiek inhalēta viena 1000 mikrogramu budezonīda deva, var izteikti (vidēji četras reizes) paaugstināties tā līmenis plazmā.

Tā kā glikopironijs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, iespējama mijiedarbība var rasties ar zālēm, kas ietekmē ekskrēcijas mehānismus nierēs. *In vitro* glikopironijs ir nieru transportproteīnu OCT2 un MATE1/2K substrāts. Pētījums par OCT2 un MATE1 standartinhibitora cimetidīna ietekmi uz inhalējama glikopironija izvadīšanu liecināja, ka lietošana vienlaicīgi ar cimetidīnu izraisīja ierobežotu tā kopējās sistēmiskās iedarbības (ekspozīcijas) ( $AUC_{0-t}$ ) palielināšanos par 22 % un nelielu renālā klīrensa samazināšanos par 23 %.

### Farmakodinamiskā mijiedarbība

#### *Citi muskarīnreceptoru antagonisti un simpatomimētiski līdzekļi*

Šo zāļu lietošana vienlaicīga lietošana ar citiem antiholīnērgiskiem līdzekļiem un/vai ilgstošas darbības  $\beta_2$ -adrenerģiskos agonistus saturošām zālēm nav pētīta, un šāda kombinācija nav ieteicama, jo tā var pastiprināt zināmās inhalējamo muskarīnreceptoru antagonistu vai  $\beta_2$ -adrenerģisko agonistu nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu).

Vienlaicīga citu bēta-adrenerģisko zāļu lietošana var radīt papildinošu efektu, tādēļ, vienlaikus ar formoterolu parakstot citas bēta-adrenerģiskās zāles, jāievēro piesardzība.

#### *Zāļu ierosināta hipokaliēmija*

Lietošana vienlaicīgi ar noteiktām zālēm, tai skaitā ksantīna atvasinājumiem, steroīdajiem un kāliju neaizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, var pastiprināt iespējamo sākotnējo hipokaliēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar uzpirkstītes glikozīdiem ārstētajiem pacientiem hipokaliēmija var pastiprināt noslieci uz aritmiju.

#### *$\beta$ -adrenerģiskie blokatori*

$\beta$ -adrenerģiskie blokatori (tai skaitā acu pilienos) var vājināt vai inhibēt formoterola iedarbību. No lietošanas vienlaicīgi ar  $\beta$ -adrenerģiskiem blokatoriem ir jāizvairās, izņemot gadījumus, kad sagaidāmais ieguvums atsver iespējamo risku. Ja nepieciešama  $\beta$ -adrenerģisko blokatoru lietošana, ieteicams izvēlēties kardioselektīvu  $\beta$ -adrenerģisko blokatoru.

#### *Citas farmakodinamiskās mijiedarbības*

Vienlaicīga ārstēšana ar hinidīnu, dizopiramīdu, prokaīnamīdu, antihistamīna līdzekļiem, monoamīnoksidāzes inhibitoriem, tricikliskajiem antidepresantiem un fenotiazīna grupas līdzekļiem var pagarināt QT intervālu un palielināt sirds kambaru aritmijas risku. Turklāt l-dopa, l-tiroksīns, oksitocīns un etilspirts var vājināt sirds toleranci pret bēta<sub>2</sub> simpatomimētiskajiem līdzekļiem.

Vienlaicīga ārstēšana ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem, arī zālēm ar līdzīgām īpašībām, piemēram, furazolidonu un prokarbazīnu, var izraisīt hipertensīvas reakcijas.

Pacientiem, kuri anestēzijai vienlaikus saņem halogenētos ogļūdeņražus, ir lielāks aritmijas risks.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Datu par budezonīda, glikopironija un formoterola lietošanu grūtniecēm nav vai arī tie ir ierobežoti.

Dati par inhalējama budezonīda lietošanu vairāk nekā 2500 sieviešu grūtniecības laikā neliecina, ka budezonīds paaugstinātu teratogenitātes risku. Vienreizējas devas pētījumi cilvēkiem liecina, ka placentas barjeru šķērsoja ļoti mazs glikopironija daudzums.

Nav ne pieredzes, ne pierādījumu par drošumu par propelenta norflurāna (HFA134a) lietošanu sievietēm grūtniecības laikā vai barošanas ar krūti periodā, tomēr ar dzīvniekiem notikušajos pētījumos par HFA134a ietekmi uz reprodukcijas funkciju un embrija vai augļa attīstību nav atklātas klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības.

Pētījumi ar dzīvniekiem par šo zāļu reproduktīvo toksicitāti nav veikti. Ir pierādīts, ka žurkām un trušiem budezonīds toksiski ietekmē embriju un augli, un tā ir glikokortikoīdu grupas līdzekļiem raksturīga kopējā ietekme. Ļoti lielās devās/ pie augsta sistēmiskās kopējās iedarbības līmeņa formoterols izraisīja implantācijas abortu pastiprināšanos, kā arī mazāku piedzimšanas masu un agrīnās izdzīvotības samazināšanos pēc piedzimšanas, savukārt glikopironijam nebija nozīmīgas ietekmes uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Šo zāļu lietošana grūtniecēm ir apsverama tikai tad, ja paredzamais ieguvums mātei attaisno iespējamo risku auglim.

##### Barošana ar krūti

Viena klīniskās farmakoloģijas pētījuma rezultāti liecina, ka inhalējamais budezonīds tiek izvadīts ar mātes pienu. Taču budezonīds netika atklāts zīdaiņu asins paraugos. Pamatojoties uz farmakokinētiskajiem raksturlielumiem, tiek lēsts, ka koncentrācija bērna plazmā ir mazāka par 0,17 % no koncentrācijas mātes plazmā. Tādēļ budezonīda iedarbība ar krūti barotiem bērniem, kuru mātes šīs zāles lieto terapeitiskā devā, nav gaidāma. Nav zināms, vai glikopironijs un formoterols tiek izvadīts ar mātes pienu. Ir ziņots par glikopironija un formoterola nonākšanu mātišu pienā žurkām.

Šo zāļu lietošanu sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, drīkst apsvērt tikai tad, ja sagaidāmais ieguvums mātei pārsniedz jebkādu iespējamo risku bērnam.

##### Fertilitāte

Pētījumi ar žurkām ir uzrādījuši nevēlamu ietekmi uz fertilitāti tikai tādā formoterola devu līmenī, kas pārsniedz tā maksimālo kopējo iedarbību cilvēkam (skatīt 5.3. apakšpunktu). Budezonīda vai glikopironija atsevišķa lietošana žurkām neizraisīja nekādu nevēlamu ietekmi uz fertilitāti. Maz ticams, ka šo zāļu lietošana ieteicamajā devā var ietekmēt cilvēka auglību.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Trixeo Aerosphere neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču reibonis ir retāk sastopama blakusparādība, kas jāņem vērā, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma profilu raksturo kortikosteroīdu, antiholīnērgisko un  $\beta_2$ -adrenergisko zāļu iedarbība, kas saistīta ar kombinācijas sastāvdaļām. Šo zāļu lietotājiem biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija pneimoniya (4,6 %), galvassāpes (2,7 %) un urīnceļu infekcija (2,7%).

## Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā ir balstīts uz pieredzi ar šo zāļu lietošanu klīniskajos pētījumos un pieredzi ar atsevišķo sastāvdaļu lietošanu.

Nevēlamo blakusparādību biežums definēts, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži (no  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk (no  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti (no  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

### **1. tabula. Nevēlamās blakusparādības atbilstoši biežumam un orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK)**

| <b>Orgānu sistēmu klase</b>  | <b>Vēlamais termins</b>  | <b>Biežums</b> |
|--|--|----------------|
| <i>Infekcijas un infestācijas</i>                                      | Mutes dobuma kandidoze<br>Pneimonija   | Bieži          |
| <i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>                                      | Paaugstināta jutība  | Retāk          |
|  | Angioedēma   | Nav zināmi     |
| <i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>                                  | Glikokortikoīdu sistēmiskās iedarbības pazīmes vai simptomi, piemēram, virsnieru hipofunkcija                                    | Ļoti reti      |
| <i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>                                | Hiperglikēmija   | Bieži          |
| <i>Psihiskie traucējumi</i>  | Trauksme<br>Bezmiegs   | Bieži          |
|  | Depresija<br>Satraukums<br>Nemiers<br>Nervozitāte  | Retāk          |
|  | Patoloģiska uzvedība   | Ļoti reti      |
|  |  |                |
| <i>Nervu sistēmas traucējumi</i>                                       | Galvassāpes  | Bieži          |
|  | Reibonis<br>Trīce  | Retāk          |
|  |  |                |
| <i>Acu bojājumi</i>  | Neskaidra redze (skatīt 4.4. apakšpunktu)<br>Katarakta<br>Glaukoma   | Nav zināmi     |
| <i>Sirds funkcijas traucējumi</i>                                      | Sirdsklauves   | Bieži          |
|  | Stenokardija<br>Tahikardija<br>Sirdsdarbības aritmija (priekškambaru mirdzēšana, supraventrikulāra tahikardija un ekstrasistolē) | Retāk          |
|  |  |                |
| <i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i> | Disfonija<br>Klepus  | Bieži          |
|  | Rīkles kairinājums<br>Bronhu spazmas   | Retāk          |
| <i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>                                   | Slikta dūša  | Bieži          |
|  | Sausums mutē   | Retāk          |
| <i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>                                   | Asinsizplūdumi   | Retāk          |
| <i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>                  | Muskuļa spazmas  | Bieži          |
| <i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>                        | Urīnceļu infekcija   | Bieži          |
|  | Urīna retence  | Retāk          |



|  |                 |       |
|--|-----------------|-------|
| <i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> | Sāpes krūškurvī | Retāk |
|--|-----------------|-------|

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### Pneimonija

KRONOS bija 24 nedēļas ilgs pētījums, kurā piedalījās pavisam 1896 pacienti ar vidēji smagu līdz ļoti smagu HOPS (vidējais FEV<sub>1</sub> pēc bronhodilatatora lietošanas atlasē laikā bija 50 % no paredzētā, standartnovirze [SN] 14 %); gada laikā pirms iesaistīšanās pētījumā 26 % pacientu bija radies HOPS paasinājums. Apstiprināto pneimonijas gadījumu sastopamība laikā līdz 24. nedēļai bija 1,9 % (12 pacientiem) Trixeo Aerosphere grupā (n=639), 1,6 % (10 pacientiem) formoterola fumarāta dihidrāta/glikopironija (FOR/GLY) 5/7,2 mikrogramu MDI grupā (n=625), 1,9 % (6 pacientiem) formoterola fumarāta dihidrāta/budezonīda (FOR/BUD) 5/160 mikrogramu MDI grupā (n=314) un 1,3 % (4 pacientiem) nemaskētā formoterola fumarāta dihidrāta/budezonīda Turbuhaler (FOR/BUD) 6/200 mikrogramu TBH grupā (n=318). Pētījumā KRONOS pēc Trixeo Aerosphere lietošanas nebija letālu pneimonijas gadījumu.

ETHOS bija 52 nedēļas ilgs pētījums par pavisam 8529 pacientiem (drošuma vērtēšanas populācija), kuriem bija vidēji smaga līdz ļoti smaga HOPS un anamnēzē iepriekšējo 12 mēnešu laikā bija vidēji smagi vai smagi paasinājumi (vidējais FEV<sub>1</sub> pēc bronhodilatatora lietošanas atlasē laikā bija 43 % no paredzētā, SN 10 %). Apstiprinātas pneimonijas sastopamība bija 4,2 % (90 pacientiem) Trixeo Aerosphere grupā (n=2144), 3,5 % (75 pacientiem) formoterola fumarāta dihidrāta/glikopironija/budezonīda (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 mikrogramu grupā (n=2124), 2,3 % (48 pētāmām personām) FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogramu grupā (n=2125) un 4,5 % (96 pētāmām personām) FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramu grupā (n=2136). Pētījuma ETHOS terapijas posmā bija pieci letāli pneimonijas gadījumi (divi FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80 grupā, trīs FOR/GLY MDI grupā, bet Trixeo Aerosphere grupā nebija neviena gadījuma).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšana var izraisīt pastiprinātas antiholīnērgisko līdzekļu un/vai β<sub>2</sub>-adrenerģisko līdzekļu iedarbības pazīmes un simptomus; biežākās izpausmes var būt neskaidra redze, sausums mutē, slikta dūša, muskuļu spazmas, trīce, galvassāpes, sirdsklauves un sistoliska hipertensija. Pārmērīgas devas lietojot hroniski, var parādīties glikortikosteroīdu sistēmiskā iedarbība.

Šo zāļu pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas terapijas. Pārdozēšanas gadījumā pacientam pēc vajadzības jānodrošina uzturoša terapija ar atbilstošu novērošanu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, adrenerģiskie līdzekļi kombinācijā ar antiholīnērgiskiem līdzekļiem, ieskaitot trīskāršas kombinācijas ar kortikosteroīdiem, ATĶ kods: R03AL11

## Darbības mehānisms

Trixeo Aerosphere satur glikokortikosteroīdu budezonīdu un divus bronhodilatatorus – muskarīnreceptoru ilgstošas darbības antagonistu (antiholīnērgisku līdzekli) glikopironiju un  $\beta_2$ -adrenerģisko ilgstošas darbības agonistu formoterolu.

Budezonīds ir glikokortikosteroīds, kuram pēc inhalācijas ir strauja (sākas dažu stundu laikā) un no devas atkarīga pretiekaisuma iedarbība elpceļos.

Glikopironijs ir muskarīnreceptoru ilgstošas darbības antagonists, kas bieži tiek saukts par antiholīnērgisku līdzekli. Galvenais antiholīnērgisko līdzekļu iedarbības mērķis ir elpceļos esošie muskarīnreceptori. Elpceļos tā farmakoloģisko ietekmi nodrošina gludo muskuļu M3 receptoru inhibīcija, kuras rezultātā bronhi paplašinās. Šī antagonistiskā darbība ir konkurējoša un atgriezeniska. Metilholīna un acetilholīna ierosinātas bronhus sašaurinošās ietekmes novēršana bija atkarīga no devas un ilga vairāk nekā 12 stundas.

Formoterols ir selektīvs  $\beta_2$ -adrenerģiskais agonists, kas pacientiem ar atgriezenisku elpceļu obstrukciju pēc inhalācijas strauji izraisa bronhu gludo muskuļu ilgstošu relaksāciju. Bronhodilatējošā ietekme ir atkarīga no devas un sākas 1-3 minūšu laikā pēc inhalācijas. Darbības ilgums pēc vienas devas ir vismaz 12 stundas.

## Klīniskā efektivitāte

Trixeo Aerosphere efektivitāte un drošums pacientiem ar vidēji smagu līdz ļoti smagu HOPS tika vērtēts divos randomizētos, paralēlu grupu klīniskajos pētījumos ETHOS un KRONOS. Abi pētījumi bija daudzcentriski, dubultmaskēti pētījumi. Iekļautajiem pacientiem bija slimības simptomi un vērtējums HOPS izvērtēšanas testa (*CAT*; *COPD Assessment Test*) skalā, vismaz 6 nedēļas pirms atlases dalībai pētījumā katru dienu lietojot divus vai vairāk balstterapijas līdzekļus, bija  $\geq 10$  punkti.

ETHOS bija 52 nedēļas ilgs klīniskais pētījums (N=8588 grupās randomizēti dalībnieki; 60 % dalībnieku bija vīrieši, vidējais vecums – 65 gadi), kurā tika salīdzināta Trixeo Aerosphere, formoterola fumarāta dihidrāta/glikopironija (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogramu un formoterola fumarāta dihidrāta/budezonīda (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogramu ietekme, šīs zāles lietojot pa divām inhalācijām divreiz dienā. HOPS smaguma pakāpe bija no vidēji smagas līdz ļoti smagai ( $FEV_1$  pēc bronhodilatatora lietošanas bija no  $\geq 25$  % līdz  $< 65$  % no paredzētā), un pacientiem anamnēzē bija viens vai vairāki vidēji smagi vai smagi HOPS paasinājumi gada laikā pirms atlases dalībai pētījumā. To pacientu daļa, kuriem bija vidēji smaga, smaga vai ļoti smaga HOPS, bija attiecīgi 29 %, 61 % un 11 %. Visu grupu vidējais sākotnējais  $FEV_1$  bija 1021 - 1066 ml, un atlases laikā vidējais  $FEV_1$  pēc bronhodilatatora lietošanas procentos no paredzētā bija 43 %, savukārt vidējais vērtējums *CAT* skalā bija 19,6 punkti. Pētījumā ETHOS primārais mērķa kritērijs bija ārstēšanas laikā novēroto vidēji smago un smago HOPS paasinājumu sastopamība, lietojot Trixeo Aerosphere, salīdzinājumā ar FOR/GLY MDI un FOR/BUD MDI lietošanu.

KRONOS bija 24 nedēļas ilgs klīniskais pētījums (N=1902 grupās randomizēti dalībnieki; 71 % dalībnieku bija vīrieši, vidējais vecums – 65 gadi), kurā tika salīdzināta Trixeo Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7,2/mikrogramu, FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramu un nemaskētu aktīvu salīdzinājuma zāļu formoterola fumarāta dihidrāta/budezonīda Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 mikrogramu ietekme, šīs zāles lietojot pa divām inhalācijām divreiz dienā. HOPS smaguma pakāpe bija no vidēji smagas līdz ļoti smagai ( $FEV_1$  pēc bronhodilatatora lietošanas bija no  $\geq 25$  % līdz  $< 80$  % no paredzētā). To pacientu daļa, kuriem bija vidēji smaga, smaga vai ļoti smaga HOPS, bija attiecīgi 49 %, 43 % un 8 %. Visu grupu vidējais sākotnējais  $FEV_1$  bija 1050 - 1193 ml, un atlases laikā vidējais  $FEV_1$  pēc bronhodilatatora lietošanas procentos no paredzētā bija 50 %; vairāk nekā 26 % pacientu iepriekšējā gada laikā anamnēzē bija viens vai vairāki vidēji smagi vai smagi HOPS paasinājumi un vidējais vērtējums *CAT* skalā bija 18,3 punkti. Šim pētījumam bija 28 nedēļas ilgs turpinājums, un sākotnējā pētījuma dalībnieku apakšgrupa kopā saņēma līdz 52 nedēļas ilgu terapiju. Pētījumā KRONOS primārie mērķa kritēriji bija ārstēšanas laikā novērotais  $FEV_1$  raksturojošais laukums zem līknes 0.–4. stundā ( $FEV_1 AUC_{0-4}$ ) 24 nedēļu laikā, lietojot Trixeo Aerosphere,

salīdzinājumā ar FOR/BUD MDI lietošanu, un ārstēšanas laikā novērotās pirms rīta devas lietošanas noteiktā minimālā FEV<sub>1</sub> izmaiņas, lietojot Trixeo Aerosphere, salīdzinājumā ar FOR/GLY MDI lietošanu.

Iestājoties pētījumā, biežākās lietotās zāles HOPS ārstēšanai pētījumos ETHOS un KRONOS bija IKS+IDBA+IDMA (attiecīgi 39 % un 27 % dalībnieku), IKS+IDBA (attiecīgi 31 % un 38 %) un IDMA+IDBA (attiecīgi 14 % un 20 %).

#### Ietekme uz HOPS paasinājumu rašanos

##### *Vidēji smagi vai smagi HOPS paasinājumi*

52 nedēļas ilgajā pētījumā ETHOS Trixeo Aerosphere ārstēšanas laikā nozīmīgi samazināja uz gadu izteikto vidēji smago/smago paasinājumu rādītāju par 24 % (95 % TI: 17 - 31; p<0,0001) salīdzinājumā ar FOR/GLY MDI (rādītājs – attiecīgi 1,08 un 1,42 notikumi uz pacientgadu) un par 13 % (95 % TI: 5 - 21; p=0,0027) salīdzinājumā ar FOR/BUD MDI (rādītājs – attiecīgi 1,08 un 1,24 notikumi uz pacientgadu).

Pētījuma KRONOS 24 nedēļās novērotais ieguvums saistībā ar vidēji smago un smago HOPS paasinājumu sastopamību gadā kopumā atbilda tam, kas tika novērots pētījumā ETHOS. Stāvokļa uzlabošanās salīdzinājumā ar FOR/GLY MDI lietošanu bija statistiski nozīmīga, tomēr uzlabošanās salīdzinājumā ar FOR/BUD MDI un FOR/BUD TBH lietošanu nesasniedza statistisku nozīmību.

##### *Smagi HOPS paasinājumi (kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija vai iestājās nāve)*

Pētījumā ETHOS Trixeo Aerosphere ārstēšanas laikā skaitliski samazināja uz gadu izteikto smago paasinājumu rādītāju par 16 % (95 % TI: -3 - 31; p=0,0944) salīdzinājumā ar FOR/GLY MDI (rādītājs – attiecīgi 0,13 un 0,15 notikumi uz pacientgadu) un ārstēšanas laikā nozīmīgi samazināja uz gadu izteikto smago paasinājumu rādītāju par 20 % (95 % TI: 3 - 34; p=0,0221) salīdzinājumā ar FOR/BUD MDI (rādītājs – attiecīgi 0,13 un 0,16 notikumi uz pacientgadu).

Abos pētījumos labvēlīgā ietekme uz paasinājumu rašanos tika novērota pacientiem ar vidēji smagu, smagu un ļoti smagu HOPS.

#### Ietekme uz plaušu darbību

Pētījumos ETHOS un KRONOS Trixeo Aerosphere ārstēšanas laikā uzlaboja plaušu darbību (FEV<sub>1</sub>) salīdzinājumā ar FOR/GLY MDI un FOR/BUD MDI (ETHOS datus skatīt 2. tabulā, bet KRONOS datus – 3. tabulā). Abos pētījumos noturīga ietekme tika novērota 24 nedēļu ilgā terapijas posmā, bet pētījumā ETHOS – arī ilgāk 52 nedēļu posmā.

#### **2. tabula. Ietekme uz plaušu funkcijām – pētījums ETHOS (spirometriskais apakšpētījums)**

|  | Trixeo<br>Aerosphere<br>(N=747) | FOR/GLY<br>MDI<br>(N=779) | FOR/BUD<br>MDI<br>(N=755) | Starpība starp terapijas grupām<br>95 % TI  |   |
|--|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---|---|
|  |                                 |                           |                           | Trixeo<br>Aerosphere<br>un FOR/GLY<br>MDI   | Trixeo<br>Aerosphere un<br>FOR/BUD MDI      |
| FEV <sub>1</sub> pirms zāļu devas lietošanas (ml) 24 nedēļu laikā, MK vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (SK) | 129 (6,5)                       | 86 (6,6)                  | 53 (6,5)                  | 43 ml<br>(25 - 60)<br>p<0,0001              | 76 ml<br>(58 - 94)<br>p<0,0001 <sup>#</sup> |
| FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4</sub> 24 nedēļu laikā, MK vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (SK)               | 294 (6,3)                       | 245 (6,3)                 | 194 (6,3)                 | 49 ml<br>(31 - 66)<br>p<0,0001 <sup>#</sup> | 99 ml<br>(82 - 117)<br>p<0,0001             |

<sup>#</sup> p vērtība nav koriģēta pēc vairākkārtēja salīdzinājuma hierarhiskā testu plānā.

MK – mazākie kvadrāti; SK – standartkļūda; TI - ticamības intervāls; N - pacientu skaits ārstēt paredzētā populācijā

### 3. tabula. Ietekme uz plaušu funkcijām – pētījums KRONOS

|  | Trixeo<br>Aerosp<br>here<br>(N=639) | FOR/<br>GLY<br>MDI<br>(N=625) | FOR/<br>BUD<br>MDI<br>(N=314) | FOR/<br>BUD<br>TBH<br>(N=318) | Starpība starp terapijas grupām<br>95 % TI  |                                    |   |
|--|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|------------------------------------|---|
|  |                                     |                               |                               |                               | Trixeo<br>Aerosphere<br>un FOR/GLY          | Trixeo<br>Aerosphere<br>un FOR/BUD | Trixeo<br>Aerosphere<br>un FOR/BUD          |
| FEV <sub>1</sub> pirms zāļu devas lietošanas (ml) 24 nedēļu laikā, MK vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (SK) | 147<br>(6,5)                        | 125<br>(6,6)                  | 73 (9,2)                      | 88 (9,1)                      | 22 ml<br>(4 - 39)<br>p=0,0139               | 74 ml<br>(52 - 95)<br>p<0,0001     | 59 ml<br>(38 - 80)<br>p<0,0001 <sup>#</sup> |
| FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4</sub> 24 nedēļu laikā; MK vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (SK)               | 305<br>(8,4)                        | 288<br>(8,5)                  | 201<br>(11,7)                 | 214<br>(11,5)                 | 16 ml<br>(-6 - 38)<br>p=0,1448 <sup>#</sup> | 104 ml<br>(77 - 131)<br>p<0,0001   | 91 ml<br>(64 - 117)<br>p<0,0001             |

# p vērtība nav koriģēta pēc vairākkārtēja salīdzinājuma hierarhiskā testu plānā.

MK – mazākie kvadrāti; SK – standartklūda; TI - ticamības intervāls; N - pacientu skaits ārstēt paredzētā populācijā

#### Simptomu mazināšana

Pētījumā ETHOS visās terapijas grupās vidējais aizdusas sākotnējais novērtējums bija 5,8–5,9 vērtējumpunktu diapazonā. Trixeo Aerosphere nozīmīgi samazināja elpas trūkumu (kas tika noteikts ar Pārejas aizdusas indeksa (*TDI*; *Transition Dyspnoea Index*) fokālo skalu 24 nedēļu periodā) salīdzinājumā ar FOR/GLY MDI (par 0,40 vienībām; 95 % TI: 0,24 – 0,55; p<0,0001) un salīdzinājumā ar FOR/BUD MDI (par 0,31 vienībām; 95 % TI: 0,15 – 0,46; p<0,0001). Šis uzlabojums saglabājās 52 nedēļas. Pētījumā KRONOS visās terapijas grupās vidējais aizdusas sākotnējais novērtējums bija 6,3–6,5 vērtējumpunktu diapazonā. Trixeo Aerosphere nozīmīgi samazināja elpas trūkumu 24 nedēļu laikā salīdzinājumā ar FOR/BUD TBH (par 0,46 vienībām; 95% TI: 0,16 – 0,77; p=0,0031). Stāvokļa uzlabošanās salīdzinājumā ar FOR/GLY MDI un FOR/BUD MDI lietošanu nesasniedza statistisku nozīmību.

#### Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte

Pētījumā ETHOS Trixeo Aerosphere 24 nedēļu periodā nozīmīgi uzlaboja ar slimību specifiski saistīto veselības stāvokli (kas tika noteikts ar kopējo vērtējumu Sv. Džordža Respiratorā Aptaujā (*SGRQ*; *St. George's Respiratory Questionnaire*) salīdzinājumā ar FOR/GLY MDI (uzlabojums: -1,62; 95 % TI: -2,27 - -0,97; p<0,0001) un salīdzinājumā ar FOR/BUD MDI (uzlabojums: -1,38, 95 % TI: -2,02 - -0,73; p<0,0001). Uzlabojums saglabājās 52 nedēļas. Pētījumā KRONOS stāvokļa uzlabošanās salīdzinājumā ar FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI un FOR/BUD TBH lietošanu nesasniedza statistisku nozīmību.

#### Glābšanas zāļu lietošana

Pētījumā ETHOS Trixeo Aerosphere ārstēšanas laikā nozīmīgi samazināja glābšanas zāļu lietošanu 24 nedēļu periodā salīdzinājumā ar FOR/GLY MDI (starpība starp terapijas grupām: -0,51 izsmidzinājumi/dienā; 95 % TI: -0,68 - -0,34; p<0,0001) un FOR/BUD MDI (starpība starp terapijas grupām: -0,37 izsmidzinājumi/dienā; 95 % TI: -0,54 - -0,20; p<0,0001). Šis samazinājums saglabājās arī 52 nedēļu periodā. Pētījumā KRONOS atšķirības salīdzinājumā ar FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI un FOR/BUD TBH lietošanu nebija statistiski nozīmīgas.

## Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Trixeo Aerosphere visās pediātriskās populācijas apakšgrupās HOPS indikācijas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc formoterola, glikopironija un budezonīda kombinācijas inhalēšanas katras sastāvdaļas farmakokinētika bija līdzīga farmakokinētikai, kāda novērota, katru aktīvo vielu lietojot atsevišķi.

#### *Krājietelpas ietekme*

Šo zāļu lietošana ar krājietelpu Aerochamber Plus Flow-Vu klīniski veseliem brīvprātīgajiem palielināja budezonīda un glikopironija kopējo sistēmisko iedarbību (ekspozīciju) (kas noteikta ar  $AUC_{0-t}$ ) par attiecīgi 33 % un 55 %, bet formoterola ekspozīcija nemainījās. Pacientiem ar labu inhalēšanas tehniku krājietelpas lietošana neizraisīja sistēmiskās kopējās iedarbības palielināšanos.

#### Uzsūkšanās

##### *Budezonīds*

Pēc šo zāļu lietošanas inhalācijas veidā pētījuma dalībniekiem ar HOPS budezonīda  $C_{max}$  tika novērota 20 – 40 minūšu laikā. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc aptuveni 1 dienu ilgas atkārtotas šo zāļu dozēšanas, un ekspozīcijas apjoms ir aptuveni 1,3 reizes lielāks nekā pēc pirmās devas.

##### *Glikopironijs*

Pēc šo zāļu lietošanas inhalācijas veidā pētījuma dalībniekiem ar HOPS glikopironija  $C_{max}$  tika novērota pēc 6 minūtēm. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc aptuveni 3 dienu ilgas atkārtotas šo zāļu dozēšanas, un ekspozīcijas apjoms ir aptuveni 1,8 reizes lielāks nekā pēc pirmās devas.

##### *Formoterols*

Pēc šo zāļu lietošanas inhalācijas veidā pētījuma dalībniekiem ar HOPS formoterola  $C_{max}$  tika novērota 40 – 60 minūšu laikā. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta pēc aptuveni 2 dienu ilgas atkārtotas šo zāļu dozēšanas, un ekspozīcijas apjoms ir aptuveni 1,4 reizes lielāks nekā pēc pirmās devas.

#### Izkliede

##### *Budezonīds*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, aplēstais budezonīda šķietamais izkļedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 1200 l. Plazmas proteīnu saistīšanas pakāpe budezonīdam ir apmēram 90 %.

##### *Glikopironijs*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, aplēstais glikopironija šķietamais izkļedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 5500 l. Koncentrāciju diapazonā no 2 līdz 500 nmol/l plazmas proteīnu saistīšanas pakāpe glikopironijam ir diapazonā no 43 % līdz 54 %.

##### *Formoterols*

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, aplēstais formoterola šķietamais izkļedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 2400 l. Koncentrāciju diapazonā no 10 līdz 500 nmol/l plazmas proteīnu saistīšanas pakāpe formoterolam ir diapazonā no 46 % līdz 58 %.

#### Biotransformācija

##### *Budezonīds*

Pirmajā aprītē caur aknām ievērojama daļa budezonīda (aptuveni 90 %) tiek biotransformēta līdz metabolītiem ar zemu glikokortikosteroīdiem raksturīgo aktivitāti. Galveno metabolītu –

6  $\beta$ -hidroksibudezonīda un 16 $\alpha$ -hidroksiprednizolona – glikokortikosteroīdiem raksturīgā aktivitātē atbilst mazāk nekā 1 % budezonīda aktivitātes.

#### *Glikopironijs*

Pamatojoties uz literatūras datiem un *in vitro* pētījumu ar cilvēka hepatocītiem, metabolismam ir maza nozīme glikopironija kopējā izvadīšanā. Galvenais atklātais glikopironija metabolisma enzīms ir CYP2D6.

#### *Formoterols*

Formoterola metabolisma pirmais posms ir tieša glikuronidēšana un O-demetilēšana, kam seko konjugācija, veidojot neaktīvus metabolītus. Sekundārie metabolisma ceļi ir deformilēšana un konjugēšana ar sulfātu. O-demetilēšanā iesaistītie galvenie enzīmi ir CYP2D6 un CYP2C.

#### Eliminācija

##### *Budezonīds*

Budezonīda elimināciju nodrošina metabolisms, ko galvenokārt katalizē enzīms CYP3A4. Budezonīda metabolīti tiek izvadīti urīnā nemainītā formā vai kā konjugāti. Urīnā ir atklāts tikai nenožīmīgs daudzums budezonīda nemainītā formā. Budezonīda efektīvais terminālais eliminācijas pusperiods, kas noteikts populācijas farmakokinētiskā analīzē, bija 5 stundas.

##### *Glikopironijs*

48 stundu laikā pēc radioaktīvi iezīmēta glikopironija 0,2 mg devas i.v. ievadīšanas 85 % devas tika konstatēti urīnā un neliela daļa radioaktivitātes – arī žultī. Glikopironija efektīvais terminālais eliminācijas pusperiods, kas noteikts populācijas farmakokinētiskā analīzē, bija 15 stundas.

##### *Formoterols*

Formoterola izvadīšana tika pētīta sešiem klīniski veselīgiem pētījuma dalībniekiem, kuriem radioaktīvi iezīmēts formoterols vienlaicīgi tika ievadīts gan perorāli, gan i.v. Šajā pētījumā 62 % ar zālēm saistītās radioaktivitātes tika izvadīti ar urīnu, bet 24 % - ar fecēm. Formoterola efektīvais terminālais eliminācijas pusperiods, kas noteikts populācijas farmakokinētiskā analīzē, bija 10 stundas.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Vecums, dzimums, rase/etniskā izcelsme un ķermeņa masa*

Pamatojoties uz vecuma, dzimuma vai ķermeņa masas ietekmi uz budezonīda, glikopironija un formoterola farmakokinētiskajiem raksturlielumiem, deva nav īpaši jāpielāgo. Visu savienojumu kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC) klīniski veselīgiem japāņu, ķīniešu un rietumu izcelsmes pētījumu dalībniekiem īpaši neatšķiras. Farmakokinētiskie dati par citu etnisko grupu vai rasu pārstāvjiem nav pietiekami.

##### Aknu darbības traucējumi

Šo zāļu farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Taču, tā kā budezonīds un formoterols tiek eliminēti galvenokārt ar metabolismu aknās, pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem paredzama palielināta šo savienojumu kopējā iedarbība. Glikopironija klīrensu no sistēmiskās asinsrites nodrošina galvenokārt izvadīšana caur nierēm, tādēļ aknu darbības traucējumu ietekme uz sistēmisko kopējo iedarbību nav gaidāma.

##### Nieru darbības traucējumi

Pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz budezonīda, glikopironija un formoterola farmakokinētiku nav veikti.

Nieru darbības traucējumu ietekme uz budezonīda, glikopironija un formoterola kopējo iedarbību līdz 24 nedēļu periodā tika vērtēta populācijas farmakokinētikas analīzē. Aplēstais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) svārstījās no 31 līdz 192 ml/min, un tas atbilst nieru darbības diapazonam no vidēji

smagiem traucējumiem līdz normālai nieru darbībai. Sistēmiskās kopējās iedarbības ( $AUC_{0-12}$ ) simulācija liecina, ka pētījuma dalībniekiem ar HOPS un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 45 ml/min) glikopironija  $AUC_{0-12}$  ir par aptuveni 68 % lielāks nekā pētījuma dalībniekiem ar HOPS un normālu nieru darbību (aGFĀ > 90 ml/min). Pētījumā tika konstatēts, ka nieru darbības traucējumi neietekmēja budezonīda un formoterola sistēmisko iedarbību. Pētījuma dalībniekiem, kuriem bija gan maza ķermeņa masa, gan vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi, bija aptuveni divas reizes lielāka glikopironija sistēmiskā kopējā iedarbība.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumi par budezonīda, glikopironija un formoterola ietekmi attiecībā uz genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību nav veikti.

Pētījumos par dzīvnieku reproduktivitāti ir pierādīts, ka glikokortikosteroīdi, piemēram, budezonīds, izraisa anomālijas (aukslēju šķeltne, skeleta anomālijas). Taču šie eksperimentu rezultāti, kas iegūti par dzīvniekiem, nav būtiski cilvēkiem, zāles lietojot ieteicamās devās (skatīt 4.6. apakšpunktu). Budezonīds neuzrādīja iespējamu tumorogēnu iedarbību uz pelēm. Žurkām tika novērota lielāka hepatocelulāru audzēju sastopamība, bet to uzskata par farmakoloģiskajai grupai raksturīgo ietekmi uz žurkām pēc kortikosteroīdu ilgtermiņa iedarbības.

Pētījumi par formoterola ietekmi uz dzīvnieku reproduktivitāti uzrādīja nedaudz samazinātu fertilitāti žurku tēviņiem pēc augstas sistēmiskās kopējās iedarbības, kā arī abortus un samazinātu agrīno postnatālo izdzīvotību un dzimšanas masu tad, ja sistēmiskā iedarbība bija daudz augstāka par iedarbību klīniskas lietošanas laikā. Formoterolu saņēmušām žurkām un pelēm ir novērots neliels dzemdes leikomiomu sastopamības pieaugums, un šo ietekmi uzskata par farmakoloģiskajai grupai raksturīgo ietekmi uz grauzējiem pēc  $\beta_2$ -adrenerģisko agonistu ilgtermiņa iedarbības lielās devās.

Pētījumi par glikopironija ietekmi uz dzīvnieku reproduktivitāti tad, ja tā sistēmiskā kopējā iedarbība bija ievērojami augstāka par iedarbību klīniskas lietošanas laikā, uzrādīja samazinātu žurku un trušu augļu masu un žurku mazuļu mazu pieņemšanos svarā pirms zīdīšanas pārtraukšanas. Pētījumos ar žurkām un pelēm nebija pierādījumu par kancerogēnu ietekmi.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Norflurāns  
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolīns  
Kalcija hlorīds

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Jāizlieto 3 mēnešu laikā pēc maisiņa atvēršanas.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50 °C. Zem spiediena esošo aerosola flakonu nedrīkst pārdurt. Uzglabāt sausā vietā.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Trixeo Aerosphere ir dozēts inhalators zem spiediena, un tas sastāv no apvalkota alumīnija flakona, dzeltenas plastmasas izsmidzinātāja, balta iemutņa ar pievienotu pelēku pretputekļu vāciņu un devas indikatora. Katrs inhalators ir atsevišķi iepakots folijas lamināta maisiņā, kurā ir mitruma saistītāja (desikanta) paciņa, un tas ir ievietots kartona kastītē.

Iepakojumā ir 1 flakons ar 120 izsmidzinājumiem.  
Vairāku kastīšu iepakojumi ar 360 izsmidzinājumiem (3 flakoni pa 120).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Zem spiediena esošo flakonu nedrīkst aplēst, pārdurt vai dedzināt pat tad, ja tas ir šķietami tukšs.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1487/002 120 izsmidzinājumi  
EU/1/20/1487/003 360 izsmidzinājumi (3 flakoni pa 120)

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2020. gada 9. decembris

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION  
224 avenue de la Dordogne  
59640 DUNKERQUE  
Francija

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/ riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE – VIENS INHALATORS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs izsmidzinājums satur 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta, 9 mikrogramus glikopironija bromīda, kas atbilst 7,2 mikrogramiem glikopironija, un 160 mikrogramus budezonīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Norflurāns, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolīns un kalcija hlorīds.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija.  
120 izsmidzinājumi (1 inhalators)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Inhalācijām  
Atvērt šeit

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP  
Izlietot 3 mēnešu laikā pēc maisiņa atvēršanas

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50°C.

Zem spiediena esošo aerosola flakonu nedrīkst pārdurt.  
Uzglabāt sausā vietā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1498/002 120 izsmidzinājumi

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

trixeo aerosphere

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE, VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS – AR *BLUE BOX***

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs izsmidzinājums satur 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta, 9 mikrogramus glikopironija bromīda, kas atbilst 7,2 mikrogramiem glikopironija un 160 mikrogramus budezonīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Norflurāns, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolīns un kalcija hlorīds.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija.

Vairāku kastīšu iepakojums: 360 izsmidzinājumi (3 iepakojumi pa 120)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Izlietot 3 mēnešu laikā pēc maisiņa atvēršanas

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50°C.  
Zem spiediena esošo aerosola flakonu nedrīkst pārdurt.  
Uzglabāt sausā vietā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1498/003 360 izsmidzinājumi (3 iepakojumi pa 120)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

trixeo aerosphere

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **IEKŠĒJĀ KARTONA KASTĪTE, VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (BEZ *BLUE BOX*)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs izsmidzinājums satur 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta, 9 mikrogramus glikopironija bromīda, kas atbilst 7,2 mikrogramiem glikopironija, un 160 mikrogramus budezonīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Norflurāns, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolīns un kalcija hlorīds.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija.

120 izsmidzinājumi (1 inhalators). Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām

Atvērt šeit

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Izlietot 3 mēnešu laikā pēc maisiņa atvēršanas

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50°C.  
Zem spiediena esošo aerosola flakonu nedrīkst pārdurt.  
Uzglabāt sausā vietā.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1498/003 360 izsmidzinājumi (3 iepakojumi pa 120)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

trixeo aerosphere

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORADA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM  
FOLIJAS MAISIŅŠ**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP  
Izlietot 3 mēnešu laikā pēc maisiņa atvēršanas

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Inhalācijām  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.  
Nenorīt desikantu.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
INHALATORA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 µg aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*  
Inhalācijām

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

**4. SĒRIJAS NUMURS**

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

120 izsmidzinājumi

**6. CITA**

AstraZeneca

Atvērts:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ZEM SPIEDIENA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 µg aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*  
Inhalācijām

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

120 izsmidzinājumi

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### **Trixeo Aerosphere 5 mikrogrami/7,2 mikrogrami/160 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija** *formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Trixeo Aerosphere un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Trixeo Aerosphere lietošanas
3. Kā lietot Trixeo Aerosphere
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trixeo Aerosphere
6. Iepakojuma saturs un cita informācija  
Lietošanas norādījumi

#### **1. Kas ir Trixeo Aerosphere un kādam nolūkam to lieto**

Trixeo Aerosphere satur trīs aktīvās vielas – formoterola fumarāta dihidrātu, glikopironiju un budezonīdu.

- Formoterola fumarāta dihidrāts un glikopironijs pieder zāļu grupai, ko sauc par bronhodilatatoriem. To atšķirīgā iedarbība kavē muskuļu savilkšanos ap elpceļiem, atvieglojot gaisa ieplūšanu plaušās un izplūšanu no tām.
- Budezonīds pieder zāļu grupai, ko sauc par kortikosteroīdiem. Tā iedarbība vājina plaušu iekaisumu.

Trixeo Aerosphere ir inhalators, ko lieto pieaugušajiem ar plaušu slimību, kuras nosaukums ir “hroniska obstruktīva plaušu slimība” (jeb “HOPS”) – ilgstoša plaušu elpceļu slimība.

Trixeo Aerosphere lieto, lai atvieglotu elpošanu un mazinātu tādas HOPS simptomus kā elpas trūkumu, sācošu elpošanu un klepu. Trixeo Aerosphere var arī novērst HOPS simptomu uzliesmojumus (paasinājumus).

Ar Trixeo Aerosphere aktīvās vielas tiek ievadītas plaušās, Jums ieelpojot. Ja lietosiet šīs zāles regulāri divas reizes dienā, tās palīdzēs mazināt HOPS ietekmi uz Jūsu ikdienas dzīvi.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Trixeo Aerosphere lietošanas**

**Nelietojiet Trixeo Aerosphere šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret formoterola fumarāta dihidrātu, glikopironiju, budezonīdu vai pret kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Trixeo Aerosphere izmanto kā ilgtermiņa uzturošo terapiju HOPS ārstēšanai. **Nelietojiet to, lai ārstētu pēkšņu elpas trūkuma vai sācošas elpošanas lēkmi.**

### **Tūlītēji apgrūtināta elpošana**

Ja Jums rodas spiediena sajūta krūškurvī, klepus, sācoša elpošana vai elpas trūkums tūlīt pēc Trixeo Aerosphere lietošanas, **pārtrauciet to lietot un nekavējoties informējiet ārstu** (vairāk informācijas skatīt sadaļā “Būtiskas blakusparādības” 4. punkta sākumā).

Ja elpas trūkums, spiediena sajūta krūškurvī, sācoša elpošana vai klepus Trixeo Aerosphere lietošanas laikā pastiprinās, Jūs drīkstat turpināt lietot Trixeo Aerosphere, bet Jums jāsažinās ar ārstu, cik drīz vien iespējams, jo Jums var būt nepieciešama papildu ārstēšana.

### **Pirms Trixeo Aerosphere lietošanas konsultējieties ar ārstu šādos gadījumos:**

- ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens vai problēmas ar sirdi;
- ja Jums ir cukura diabēts;
- ja Jums ir plaušu infekcija;
- ja Jums ir problēmas ar vairogdziedzeri;
- ja Jums ir zems kālija līmenis asinīs;
- ja Jums ir problēmas ar prostatu vai urīnizvades traucējumi;
- ja Jums ir problēma ar acīm, ko sauc par “slēgta kakta glaukomu”;
- ja Jums ir problēmas ar nierēm vai aknām.

Ja domājat, ka jebkas no minētā varētu būt attiecināms uz Jums, konsultējieties ar ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

Trixeo Aerosphere lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta. Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Trixeo Aerosphere**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, kā arī uz augu izcelsmes zālēm. Tas ir tāpēc, ka Trixeo Aerosphere var ietekmēt dažu zāļu darbību. Dažas zāles var arī ietekmēt Trixeo Aerosphere darbību vai arī palielināt blakusparādību rašanās iespējamību.

Informējiet ārstu vai farmaceitu, ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm:

- zāles, ko sauc par bēta blokatoriem (piemēram, atenololu vai propranololu) un ko var izmantot paaugstināta asinsspiediena vai sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai vai arī glaukomas ārstēšanai (piemēram, timololu);
- zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu vai itrakonazolu;
- zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai, piemēram, ritonavīru vai kobicistatu;
- zāles, kuras samazina kālija daudzumu asinīs, piemēram:
  - iekšķīgi lietotus kortikosteroīdus (piemēram, prednizolonu),
  - diurētiskos līdzekļus – zāles, kas pastiprina urīna izdalīšanos (piemēram, furosemīdu vai hidrohlortiazīdu), ko var lietot paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai;
  - dažas zāles elpošanas traucējumu ārstēšanai (piemēram, teofilīnu) – sauktas par “metilksantīniem”;
- jebkādas zāles, kuras darbojas tādā pašā veidā kā Trixeo Aerosphere – piemēram, tiotropiju, ipratropiju, akliidīniju, umeklidīniju vai salmeterolu, arformoterolu, vilanterolu, olodaterolu vai indakaterolu. Nelietojiet Trixeo Aerosphere, ja Jūs jau lietojat šīs zāles;
- zāles, ko lieto sirds ritma problēmu ārstēšanai, – piemēram, amiodarons;
- zāles, kas var izmainīt zināmu sirds elektrisko aktivitāti (sauktu par “QT intervālu”), – piemēram, zāles
  - depresijas ārstēšanai (piemēram, monoamīnoksidāzes inhibitorus vai tricikliskos antidepressantus),
  - bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, eritromicīnu, klaritromicīnu vai telitromicīnu),
  - alerģisku reakciju ārstēšanai (antihistamīna līdzekļus).

Ja jebkas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums vai ja šaubāties par to, pirms Trixeo Aerosphere lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.



### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece, nelietojiet Trixeo Aerosphere, ja vien ārsts nav noteicis, ka Jūs to varat darīt.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, nelietojiet šīs zāles, ja vien ārsts nav noteicis, ka Jūs to varat darīt.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav domājams, ka šīs zāles ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, tomēr, vadot transportlīdzekļus vai strādājot ar iekārtām, jāņem vērā tāda retāk sastopama blakusparādība kā reibonis.

## **3. Kā lietot Trixeo Aerosphere**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz lietot**

Ieteicamā deva ir divi izsmidzinājumi divas reizes dienā – divi izsmidzinājumi no rīta un divi izsmidzinājumi vakarā.

Svarīgi lietot Trixeo Aerosphere katru dienu – pat ja tobrīd Jums nav HOPS simptomu.

**Atcerieties:** pēc Trixeo Aerosphere lietošanas vienmēr izskalojiet muti ar ūdeni. Tas ir tāpēc, lai atbrīvotos no mutē palikušajām zālēm. Izspļaujiet šo ūdeni – to nedrīkst norīt.

### **Kā lietot**

Trixeo Aerosphere ir paredzēts inhalācijām.

Lūdzam izlasīt lietošanas norādījumus šīs lietošanas instrukcijas beigās. Ja Jūs šaubāties par to, kā lietot Trixeo Aerosphere, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Trixeo Aerosphere lietošana ar krājtelu**

Jums var būt sarežģīti vienlaicīgi ieelpot un spiest inhalatoru. Tādā gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas varētu palīdzēt izmantot inhalatoru kopā ar “krājtelu”.

### **Ja esat lietojis Trixeo Aerosphere vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Trixeo Aerosphere vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jums var būt nepieciešama medicīniskā palīdzība. Jūs varat ievērot, ka sirds sitas ātrāk nekā parasti, Jums var būt drebuļi, redzes traucējumi, sausa mute vai galvassāpes, vai slikta dūša.

### **Ja esat aizmirsis lietot Trixeo Aerosphere**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet zāles, tiklīdz atceraties.

Tomēr, ja gandrīz ir pienācis laiks lietot nākamo devu, izlaidiet aizmirsto devu. Vienā un tajā pašā dienā nelietojiet vairāk kā divus izsmidzinājumus divas reizes dienā.

### **Ja Jūs pārtraucat lietot Trixeo Aerosphere**

Šīs zāles ir paredzētas ilgstošai lietošanai. Lietojiet šīs zāles tik ilgi, cik ārsts Jums liek. Tās darbosies tikai tik ilgi, kamēr vien Jūs tās lietosiet.

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, ja vien tā rīkoties Jums neliek ārsts – pat ja Jūs jūtaties labāk, jo Jūsu simptomi var pastiprināties. Ja vēlaties pārtraukt ārstēšanu, vispirms konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties šādas blakusparādības.

##### **Būtiskas blakusparādības**

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

##### **Tūlītēji apgrūtināta elpošana:**

- ja Jums rodas apgrūtināta elpošana tūlīt pēc Trixeo Aerosphere lietošanas, piemēram, spiediena sajūta krūškurvī, klepus, sāpīga elpošana vai elpas trūkums, **pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.**

##### **Alerģiskas reakcijas:**

- sejas pietūkums, īpaši ap muti (mēles vai rīkles pietūkums var apgrūtināt rīšanu);
- izsitumi vai nātrene apvienojumā ar apgrūtinātu elpošanu;
- pēkšņa gēbšanas sajūta.

Šie simptomi var liecināt par alerģisku reakciju, kas var kļūt nopietna. Ja pamanāt iepriekš minētās būtiskās blakusparādības, pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties lūdziet medicīnisku palīdzību.

##### **Citas blakusparādības**

Informējiet ārstu vai farmaceitu, ja pamanāt jebkuras no tālāk minētajām blakusparādībām:

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- piena sēnīte mutē (sēnīšu infekcija). To var palīdzēt novērst mutes izskalošana ar ūdeni tūlīt pēc Trixeo Aerosphere lietošanas;
- trauksmes sajūta;
- miega traucējumi;
- slikta dūša;
- galvassāpes;
- klepus vai balss aizsmakums;
- muskuļu krampji;
- sajūtami izteikti sirdspuksti (sirdsklauves);
- augsts cukura līmenis asinīs (kas uzrādās asinsanalīzēs);
- sāpīga un bieža urinēšana (tās var būt urīnceļu infekcijas pazīmes);
- pneimonija (plaušu infekcija).

Informējiet ārstu, ja Jums Trixeo Aerosphere lietošanas laikā ir jebkas no tālāk minētā, jo tie var būt plaušu infekcijas simptomi:

- drudzis vai drebuļi;
- pastiprināta gļotu veidošanās, gļotu krāsas izmaiņas;
- pastiprināts klepus vai pastiprināti apgrūtināta elpošana.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- trīce, drebuļi vai reibonis;
- sausa mute vai viegls kairinājums rīklē;
- asinsizplūdums ādā;
- nemiers, nervozitāte vai satraukums;
- depresija;
- ātra sirdsdarbība vai nevienmērīga sirdsdarbība;
- sāpes krūškurvī vai spiediena sajūta krūškurvī (stenokardija).

**Ļoti reti** (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- uzvedības izmaiņas;
- ietekme uz virsnieru dziedzeri.

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- neskaidra redze;
- acu lēcu apduļķošanās (kataraktas pazīmes);
- paaugstināts acs iekšējais spiediens (glaukoma).
- sejas pietūkums, īpaši ap muti (mēles vai rīkles pietūkums var apgrūtināt rīšanu).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Trixeo Aerosphere**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Trixeo Aerosphere pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, maisiņa un zem spiediena esošā aerosola flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pēc maisiņa atvēršanas inhalators jāizlieto: 3 mēnešu laikā.

Inhalators jāuzglabā aizvērtā maisiņā – inhalators jāizņem no aizvērtā maisiņa tikai tieši pirms pirmās lietošanas reizes. Maisiņa atvēršanas dienā uzrakstiet datumu uz inhalatora etiķetes tam paredzētajā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt sausā vietā.

Labākiem rezultātiem inhalators pirms lietošanas jāuzglabā istabas temperatūrā.

Zem spiediena esošo aerosola flakonu nedrīkst saplēst, pārdurt vai dedzināt, pat ja tas ir šķietami tukšs. Nedrīkst lietot vai uzglabāt karstuma vai atklātas liesmas tuvumā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Trixeo Aerosphere satur**

Aktīvās vielas ir formoterola fumarāta dihidrāts, glikopironijs un budezonīds.

Katra inhalācija nodrošina devu (deva, kas tiek izdalīta no iemutņa), kas satur 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta, 9 mikrogramus glikopironija bromīda, kas atbilst 7,2 mikrogramiem glikopironija, un 160 mikrogramus budezonīda.

Citas sastāvdaļas ir norflurāns, 1,2- distearoil-sn-glicero-3-fosfoholīns un kalcijs hlorīds.

### **Trixeo Aerosphere ārējais izskats un iepakojums**

Trixeo Aerosphere ir aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija.

Trixeo Aerosphere ir pieejams flakonā ar devas indikatoru, kas aprīkots ar dzeltenas plastmasas izsmidzinātāju un baltu iemutni. Iemutnim ir uzlikts noņemams pelēkas krāsas aizsargvāciņš.

Trixeo Aerosphere ir ievietots folijas maisiņā, kas satur paciņu ar sausošu vielu (desikantu) un ir iepakots kartona kastītē.

Katrs inhalators satur 120 izsmidzinājumus. Papildus pieejami arī vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 3 aerosola flakonus zem spiediena ar 120 izsmidzinājumiem katrā.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

### **Ražotājs**

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
Dunkerque  
59640  
Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

#### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

#### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

#### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

#### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

#### **España**

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

#### **Polska**

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

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

**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**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>

---

## Izlasīt pirms inhalatora lietošanas

### LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

#### TRIXEO AEROSPHERE

(*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*)

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, suspensija

Inhalācijām caur muti

#### Lūdzu, rūpīgi izlasiet šos norādījumus.

Jūsu Trixeo Aerosphere (šajā instrukcijā saukts par “inhalatoru”) var atšķirties no Jūsu agrāk lietotajiem inhalatoriem.

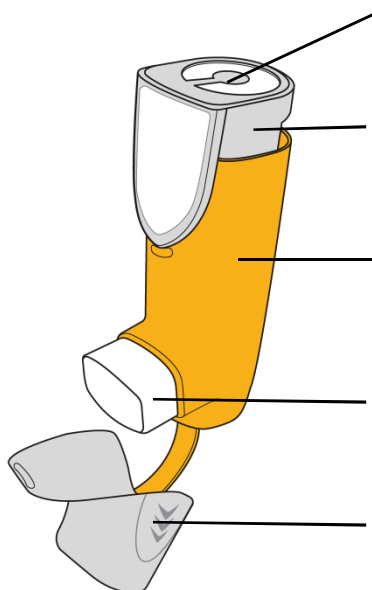
#### Svarīga informācija

- Tikai inhalācijām caur muti
- Pirmajai lietošanai sagatavojiet inhalatoru, to izpūšot
- Reizi nedēļā izskalojiet dzelteni izsmidzinātāju
- Inhalējiet divus zāļu izsmidzinājumus no rīta un divus zāļu izsmidzinājumus vakarā

#### Inhalatora uzglabāšana

- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt sausā vietā.
- Neuzglabāt mitrā vidē, piemēram, vannas istabā
- Uzglabāt inhalatoru un visas zāles bērniem neredzamā un nesasniedzamā vietā.

#### Inhalatora detaļas



#### Izsmidzinājumu indikators

Piestiprināts flakona zem spiediena augšpusē.

#### Flakons zem spiediena (iekšpusē)

Tajā ir zāles.

#### Izsmidzinātājs

Tajā ir flakons zem spiediena.

#### Iemutnis

Izsmidzina zāles.

#### Iemutņa vāciņš

Aizsargā iemutni, kad inhalators netiek lietots.

### Izsmidzinājumu indikatora nolasišana

① Izsmidzinājumu indikators skaita atpakaļ pa vienai devai katru reizi, kad vienu reizi izsmidzināt zāles.

#### Rādītājs

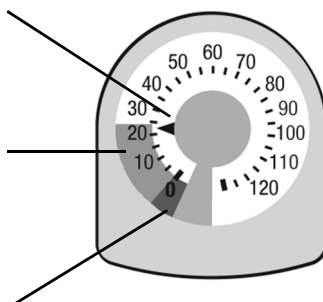
Rāda atlikušo devu skaitu

#### Dzeltenā zona

Kad rādītājs ir dzeltenajā zonā, pasūtiet jaunu inhalatoru

#### Sarkanā zona

Kad rādītājs sarkanajā zonā ir pie "0", izmetiet inhalatoru



① Necentieties izsmidzināt zāles, kad rādītājs ir pie "0", jo tad nesaņemsit pilnu devu.

### Jauna inhalatora pasūtīšana

- Kad izsmidzinājumu indikatora rādītājs ir dzeltenajā zonā, pasūtiet jaunu inhalatoru.

### Inhalatora izmešana

Ievērojot vietējās vadlīnijas, izmetiet inhalatoru, kad:

- izsmidzinājumu indikators rāda "0"

vai

- trīs mēnešus pēc inhalatora izņemšanas no folijas maisiņa.

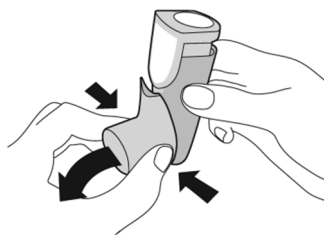
**Nelietot atkārtoti un neizmantojot izsmidzinātāju kopā ar zāļu flakoniem no citiem inhalatoriem. Necaurdurt flakonu un nemest liesmās vai krāsnī.**

### PIRMS PIRMĀS LIETOŠANAS – Pirms pirmās lietošanas sagatavošanai veiciet četrus izsmidzinājumus no inhalatora

- Pirms inhalatora pirmās lietošanas sagatavojiet to, lai lietošanas laikā saņemtu pareizu zāļu devu.

#### Sagatavošanas 1. solis

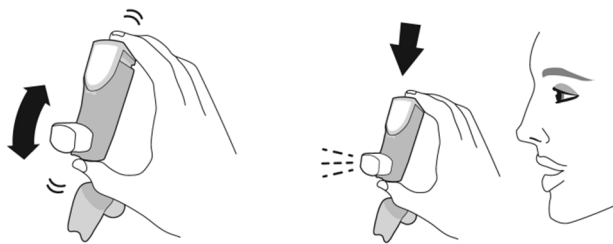
Noņemiet iemutņa vāciņu.



#### Sagatavošanas 2. solis

Spēcīgi sakratiet inhalatoru un izpūtiet gaisā **vienu pārbaudes izsmidzinājumu**, tā strūklu vēršot prom no sevis. Atkārtojiet pavisam **četrus pārbaudes izsmidzinājumus**. Pirms katra no tiem sakratiet inhalatoru.

**Kopā četras reizes  
kratīšana un pārbaudes  
izsmidzinājumi**



① Izpūšanai ir nodrošināti papildu izsmidzinājumi. **Neizlaidiet sagatavošanu.**

① **Vēlreiz sagatavojiet inhalatoru:**

- pēc izsmidzinātāja skalošanas
- ja inhalators ir nokritis
- ja inhalators nav lietots ilgāk kā septiņas dienas

Lai vēlreiz sagatavotu, izpūstiet **divus pārbaudes izsmidzinājumus**. Pirms katra no tiem sakratiet inhalatoru.

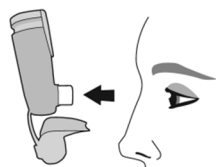
**Kopā divas reizes  
kratīšana un  
pārbaudes  
izsmidzinājumi**

**LIETOT KATRU DIENU no rīta un vakarā – Inhalējiet savas zāles**

- **Dienas deva: divi izsmidzinājumi no rīta un divi izsmidzinājumi vakarā.**
- Pēc divu izsmidzinājumu inhalēšanas izskalojiet muti ar ūdeni, lai nepieļautu sēnīšu infekciju.

**1. solis**

Noņemiet iemutņa vāciņu. **Pārbaudiet iemutni, vai tajā nav svešķermeņu un pirms lietošanas tos izņemiet.**



**2. solis**

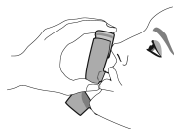
Pirms katra izsmidzinājuma spēcīgi sakratiet inhalatoru.



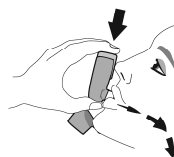
Līdz galam izelpojiet.



Ielieciet iemutni mutē un ar lūpām aptveriet iemutni. Atlieciet atpakaļ galvu, turot mēli zem iemutņa.



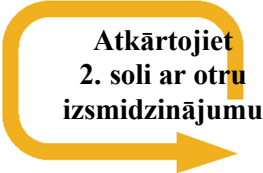


Sāciet lēnu un dziļu ieelpu, vienlaikus **1 reizi izsmidzinot** zāles. Turpiniet ieelpu, līdz vairs nevarat ieelpot dziļāk.



Pēc iespējas ilgāk līdz **10 sekundēm** aizturiet elpu.

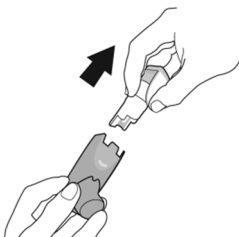
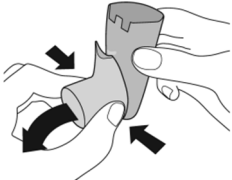


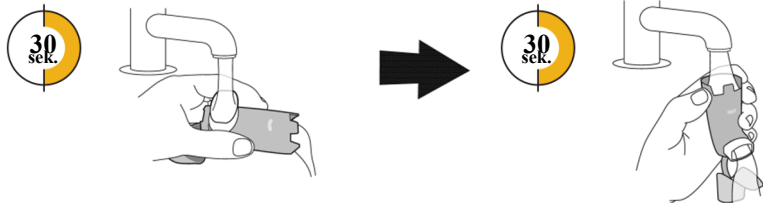




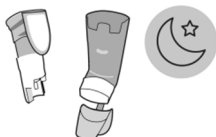
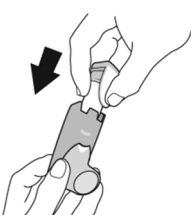
|  |   |  |
|--|---|--|
| <p><b>3. solis</b></p>  | <p><b>4. solis</b></p> <p>Uzlieciet atpakaļ iemutņa vāciņu.</p>  | <p><b>5. solis</b></p> <p>Izskalojiet muti ar ūdeni. Izspļaujiet ūdeni. <b>Nenorijiet.</b></p>  |
|--|---|--|

### IKNEDĒLAS SKALOŠANA – Vienreiz nedēļā izskalojiet izsmidzinātāju

- Katru nedēļu izskalojiet izsmidzinātāju, lai tajā neuzkrātos zāles un neaizsprostotu aerosola plūsmu caur iemutni.
- Neļaujiet flakonam kļūt mitram.
- Pēc skalošanas vēlreiz sagatavojiet.

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Skalošanas 1. solis</b></p> <p>Izņemiet flakonu un nolieciet to malā. <b>Neļaujiet flakonam kļūt mitram.</b></p>  | <p><b>Skalošanas 2. solis</b></p> <p>Noņemiet iemutņa vāciņu.</p>  |
|---|--|

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Skalošanas 3. solis</b></p> <p>Siltu ūdeni 30 sekundes teciniet caur iemutni un pēc tam 30 sekundes caur izsmidzinātāja augšdaļu. <b>Pavisam jāskalo 60 sekundes.</b></p>  | <p><b>Skalošanas 4. solis</b></p> <p><b>Izkratiet pēc iespējas vairāk ūdens.</b></p>  <p><b>Nesausiniet ar dvieli vai salveti.</b></p> |
|---|---|

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Skalošanas 5. solis</b></p> <p>Apskatiet izsmidzinātāju un iemutni, lai redzētu, vai tajos nav uzkrājušās zāles. Ja ir uzkrājušās zāles, atkārtojiet skalošanas 3.–5. soli.</p>  | <p><b>Skalošanas 6. solis</b></p> <p>Ļaujiet nožūt gaisā, labāk visu nakti. <b>Nelieciet</b> flakonu atpakaļ izsmidzinātājā, ja tas vēl ir mitrs.</p>    |
| <p><b>Skalošanas 7. solis</b></p> <p>Kad izsmidzinātājs ir sauss, <b>vispirms uzlieciet atpakaļ iemutņa vāciņu</b> un pēc tam uzmanīgi iespiediet flakonu atpakaļ izsmidzinātājā.</p>  | <p><b>Skalošanas 8. solis</b></p> <p>Vēlreiz sagatavojiet inhalatoru, izpūšot <b>divus pārbaudes izsmidzinājumus</b>. Pirms katra no tiem sakratiet inhalatoru.</p> <div data-bbox="813 772 1181 929" style="background-color: #f9a825; border-radius: 10px; padding: 10px; text-align: center;"> <p><b>Kopā divas reizes<br/>kratīšana un<br/>pārbaudes<br/>izsmidzinājumi</b></p> </div> |