

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Trixeo Aerosphere 5 mikrogram/7,2 mikrogram/160 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver avgitte dose (dosen som forlater munnstykket) inneholder 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*), 9 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glykopyrronium (*glycopyrronium*) og 160 mikrogram budesonid (*budesonidum*).

Dette tilsvarer en oppmålt dose på 5,3 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9,6 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 7,7 mikrogram glykopyrronium og 170 mikrogram budesonid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsaerosol, suspensjon.

Hvit suspensjon.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Trixeo Aerosphere er indisert til vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) som ikke er adekvat behandlet med en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende beta-2-agonist, eller med en kombinasjon av en langtidsvirkende beta-2-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist (for effekt på symptomkontroll og forebygging av eksaserbasjoner, se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Den anbefalte og maksimale dosen er to inhalasjoner to ganger daglig (to inhalasjoner på morgenen og to inhalasjoner på kvelden).

Dersom en dose glemmes, bør den tas så snart som mulig og neste dose bør tas til vanlig tid. Det skal ikke tas dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dette legemidlet kan brukes ved anbefalt dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det kan også brukes ved anbefalt dose hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt som krever dialyse kun dersom den forventede nytteverdien veier opp for den potensielle risikoen (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Dette legemidlet kan brukes ved anbefalt dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det kan også brukes ved anbefalt dose hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kun dersom den forventede nytten veier opp for den potensielle risikoen (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Pediatrisk populasjon*

Det er ikke relevant å bruke dette legemidlet hos barn og ungdom (under 18 år) ved indikasjonen kols.

### Administrasjonsmåte

Til inhalasjon.

### *Bruksanvisning*

For å sikre riktig administrering av legemidlet skal lege eller annet helsepersonell demonstrere for pasienten hvordan man bruker inhalatoren riktig, samt regelmessig sjekke om inhalasjonsteknikken til pasienten er tilfredsstillende. Pasienten skal rådføres til å lese pakningsvedlegget nøye og følge bruksanvisningen som er gitt i pakningsvedlegget.

**Merk:** Det er viktig å instruere pasienten til å:

- Ikke bruke inhalatoren dersom tørkemidlet som ligger i folieposen har lekket ut av pakningen. For best resultat bør inhalatoren holde romtemperatur før bruk.
- Klargjøre inhalatoren ved å riste den og frigi fire doser ut i luften før første gangs bruk, eller to doser når inhalatoren ikke har blitt brukt på over syv dager, etter en ukentlig vask eller dersom inhalatoren har blitt mistet i bakken.
- Skylle munnen med vann etter å ha inhalert dosen for å minimere risikoen for oral candidainfeksjon. Skal ikke svelges.

Ved aktivering av Trixeo Aerosphere frigjøres en mengde av suspensjonen fra trykkbeholderen. Når pasienten inhalerer via munnstykket samtidig som en dose frigjøres, følger legemidlet innåndingsluften ned i luftveiene.

Pasienter som har vansker med å koordinere frigjøring av dosen og inhalasjon kan bruke Trixeo Aerosphere med et inhalasjonskammer for å sikre riktig administrering av legemidlet. Trixeo Aerosphere kan brukes sammen med inhalasjonskamre, inkludert Aerochamber Plus Flow-Vu (se pkt. 5.2).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Ikke til akutt bruk

Dette legemidlet er ikke indisert til å behandle akutte tilfeller av bronkospasme, dvs. som akuttbehandling.

### Paradoksal bronkospasme

Administrering av formoterol/glykopyrronium/budesonid kan forårsake paradoksal bronkospasme med umiddelbar hvesing og kortpustethet etter dosering. Dette kan være livstruende. Hvis paradoksal bronkospasme oppstår skal behandling med dette legemidlet seponeres umiddelbart. Pasienten skal undersøkes og alternativ behandling iverksettes hvis nødvendig.

### Forverring av sykdom

Det anbefales ikke å stoppe behandlingen med dette legemidlet brått. Dersom behandlingen ikke har effekt skal pasienten fortsette med behandlingen, men legehjelp må oppsøkes. Økende bruk av korttidsvirkende bronkodilatorer antyder at den underliggende tilstanden har blitt forverret og gir grunn for å revurdere behandlingen. Plutselig eller progressiv forverring av kols-symptomer er potensielt livstruende og pasienten skal gjennomgå en medisinsk vurdering umiddelbart.

### Kardiovaskulære effekter

Kardiovaskulære effekter som hjertearytmier, f.eks. atrieflimmer og takykardi, kan ses etter bruk av muskarinreseptorantagonister og sympatomimetika, inkludert glykopyrronium og formoterol. Dette legemidlet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med klinisk signifikante ukontrollerte og alvorlige kardiovaskulære sykdommer, som ustabil iskemisk hjertesykdom, akutt myokardinfarkt, kardiomyopati, hjertearytmi og alvorlig hjertesvikt.

Forsiktighet skal også utvises ved behandling av pasienter med kjent eller mistenkt forlengelse av QTc-intervallet (QTc >450 millisekunder for menn eller >470 millisekunder for kvinner) enten medfødt eller indusert av legemidler.

### Systemiske effekter av kortikosteroider

Systemiske effekter kan forekomme med ethvert inhalert kortikosteroid, særlig ved høye doser forskrevet over lange perioder. Disse effektene har mindre sannsynlighet for å oppstå ved inhalasjonsbehandling enn ved perorale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, Cushinglignende trekk, binyresuppresjon, nedsatt bentetthet, katarakt og glaukom. Potensielle effekter på bentetthet bør særlig tas i betraktning hos pasienter på høye doser over lengre perioder som har samtidige risikofaktorer for osteoporose.

### Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved systemisk og topikal bruk av kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal det vurderes å henvise pasienten til øyelege for utredning av mulige årsaker. Dette kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider (se pkt. 4.8).

### Bytte fra peroral behandling

Særlig forsiktighet må utvises hos pasienter som går over fra perorale steroider ettersom disse fortsatt kan ha risiko for nedsatt binyrebarkfunksjon en betydelig stund fremover. Pasienter som har hatt behov for behandling med høye doser kortikosteroider, eller behandling over lange perioder med høyeste anbefalte dose av inhalerte kortikosteroider, kan også ha en risiko. Disse pasientene kan vise tegn og symptomer på binyrebarksvikt når de utsettes for alvorlig stress. Tilleggsbehandling med systemiske kortikosteroider skal overveies i perioder med stress eller elektiv kirurgi.

### Pneumoni hos pasienter med kols

En økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krevde sykehusinnleggelse, er sett hos pasienter med kols som får inhalerte kortikosteroider. Det finnes noe data på en økt risiko for pneumoni med økende steroiddose, men dette er ikke vist entydig i alle studiene.

Det er ingen konkluderende kliniske data som viser forskjeller i risiko for pneumoni mellom klassene av kortikosteroider til inhalasjon.

Leger bør vise årvåkenhet for mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, ettersom kliniske kjennetegn ved slike infeksjoner kan overlappe med symptomer på kols-eksaserbasjoner.

Risikofaktorer for pneumoni hos pasienter med kols inkluderer røyking, høyere alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig kols.

### Hypokalemi

Potensielt alvorlig hypokalemi kan være et resultat av behandling med beta-2-agonister. Dette kan potensielt medføre negative kardiovaskulære effekter. Det anbefales å utvise spesielt stor forsiktighet ved alvorlig kols, da denne effekten kan intensiveres av hypoksi. Hypokalemi kan også intensiveres av samtidig behandling med andre legemidler som kan forårsake hypokalemi, for eksempel xantinderivater, steroider og diuretika (se pkt. 4.5).

### Hyperglykemi

Inhalasjon av høye doser beta-2-adrenerge agonister kan forårsake en økning i plasmaglukose. Blodglukose bør derfor monitoreres under behandling i henhold til etablerte retningslinjer hos pasienter med diabetes.

### Komorbiditet

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tyreotoksikose.

### Antikolinerg aktivitet

På grunn av dets antikolinerge aktivitet, skal dette legemidlet brukes med forsiktighet hos pasienter med symptomatisk prostatahyperplasi, urinretensjon eller trangvinkelglaukom. Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på akutt trangvinkelglaukom og skal informeres om å seponere dette legemidlet og kontakte lege umiddelbart om noen av disse tegnene eller symptomene oppstår.

Samtidig administrering av dette legemidlet med andre antikolinerge legemidler er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

### Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom glykopyrronium hovedsakelig skilles ut renalt, bør pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), inkludert de med terminal nyresvikt som krever dialyse, kun behandles med dette legemidlet dersom den forventede nytten veier opp for den potensielle risikoen (se pkt. 5.2).

### Nedsatt leverfunksjon

Dette legemidlet bør kun brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon dersom den forventede nytten veier opp for den potensielle risikoen (se pkt. 5.2). Disse pasientene bør overvåkes for potensielle bivirkninger.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Farmakokinetiske interaksjoner

Det har ikke blitt utført kliniske legemiddelinteraksjonsstudier med dette legemidlet. Potensialet for metabolske interaksjoner vurderes imidlertid å være lavt ut ifra *in vitro*-studier (se pkt. 5.2).

Formoterol hemmer ikke CYP450-enzymene ved terapeutiske relevante konsentrasjoner (se pkt. 5.2). Budesonid og glykopyrronium verken hemmer eller inducerer CYP450-enzymene ved terapeutisk relevante konsentrasjoner.

Metabolismen av budesonid er primært mediert via CYP3A4 (se pkt. 5.2). Samtidig behandling med sterke CYP3A-hemmere, f.eks. itrakonazol, ketokonazol, hiv-proteasehemmere og legemidler som

inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Samtidig bruk bør derfor unngås, med mindre nytten veier opp for den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. Dette har liten klinisk relevans ved kortvarig behandling (1-2 uker).

Begrenset data om denne interaksjonen for høydose inhalert budesonid indikerer at markerte økninger i plasmanivåer (i gjennomsnitt firedoblet) kan oppstå dersom itrakonazol, 200 mg én gang daglig, blir administrert sammen med inhalert budesonid (enkeldose på 1000 mikrogram).

Ettersom glykopyrronium hovedsakelig elimineres via nyrene, kan legemiddelinteraksjoner potensielt forekomme med legemidler som påvirker nyrenes utskillelsesmekanismer. Glykopyrronium er et substrat *in vitro* for de renale transportproteinene OCT2 og MATE1/2K. Effekten av cimetidin, en probe-hemmer av OCT2 og MATE1, på fordelingen av inhalert glykopyrronium viste en begrenset økning av total systemisk eksponering ( $AUC_{0-t}$ ) på 22 % og en liten nedgang i renal clearance på 23 % på grunn av samtidig administrering av cimetidin.

### Farmakodynamiske interaksjoner

#### *Andre muskarinantagonister og sympatomimetika*

Samtidig administrering av dette legemidlet og andre legemidler som inneholder antikolinergika og/eller langtidsvirkende beta-2-adrenerge agonister har ikke blitt undersøkt og er ikke anbefalt ettersom de kan potensere kjente bivirkninger forbundet med inhalerte muskarinantagonister eller beta-2-adrenerge agonister (se pkt. 4.4 og pkt. 4.9).

Samtidig bruk av andre betaadrenerge legemidler kan ha potensielt additive effekter. Forsiktighet er derfor påkrevd når andre betaadrenerge legemidler foreskrives samtidig med formoterol.

#### *Legemiddelindusert hypokalemi*

Mulig initial hypokalemi kan potenseres ved samtidig-administrerte legemidler, inkludert xantinderivater, steroider og ikke-kaliumsparende diuretika (se pkt. 4.4). Hypokalemi kan øke tendensen til arytmier hos pasienter som behandles med digitalisglykosider.

#### *Adrenerge betablokkere*

Adrenerge betablokkere (inkludert øyedråper) kan svekke eller hemme effekten av formoterol. Samtidig bruk av adrenerge betablokkere bør unngås med mindre den forventede nytteverdien overgår den potensielle risikoen. Dersom adrenerge betablokkere er nødvendig er kardioselektive adrenerge betablokkere å foretrekke.

#### *Andre farmakodynamiske interaksjoner*

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, antihistaminer, monoaminoksidase-hemmere, trisykliske antidepressiva og fenotiaziner kan forlenge QT-intervallet og øke risikoen for ventrikkelarytmier. I tillegg kan levodopa, levotyrosin, oksytocin og alkohol redusere hjertets toleranse overfor beta-2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoksidase-hemmere, inkludert legemidler med lignende egenskaper, f.eks. furazolidon og prokarbazin, kan framskynde hypertensive reaksjoner.

Det er en økt risiko for arytmier hos pasienter som får samtidig behandling med anestetika med halogenerte hydrokarboner.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det foreligger ingen eller begrenset data fra bruk av budesonid, glykopyrronium og formoterol hos gravide kvinner.

Data på bruk av inhalert budesonid hos mer enn 2500 eksponerte gravide kvinner indikerte ingen økt teratogen risiko forbundet med budesonid. Enkeltdosestudier hos mennesker har funnet at svært små mengder glykopyrrolonium passerer placenta.

Det er ingen erfaring med eller bevis på sikkerhetsproblemer ved bruk av drivgassen norfluran (HFA134a) under graviditet eller amming hos mennesker. Studier på effekten av HFA134a på reproduksjonsfunksjonen og embryoføtal utvikling hos dyr, avdekket imidlertid ingen klinisk relevante bivirkninger.

Ingen reproduksjonstoksikologiske studier med dyr har blitt utført med dette legemidlet. Det er vist at budesonid induserer embryoføtal toksisitet hos rotter og kaniner, en klasseeffekt for glukokortikoider. Ved svært høye doser/systemiske eksponeringsnivåer, forårsaket formoterol implantasjonstap samt redusert fødselsvekt og overlevelse i tidlig postnatalt stadium. Glykopyrrolonium hadde derimot ingen signifikant effekt på reproduksjon (se pkt. 5.3).

Administrering av dette legemidlet til gravide kvinner skal kun vurderes dersom den forventede nytten for moren veier opp for den potensielle risikoen for fosteret.

### Amming

En klinisk farmakologisk studie har vist at inhalert budesonid skilles ut i morsmelk hos mennesker. Budesonid ble imidlertid ikke påvist på blodprøver tatt av diende spedbarn. Basert på farmakokinetiske parametere er det estimert at plasmakonsentrasjonen hos barnet er mindre enn 0,17 % av plasmakonsentrasjonen hos moren. Av den grunn er det ikke forventet noen effekt av budesonid hos diende spedbarn der moren får terapeutiske doser av dette legemidlet. Det er ikke kjent om glykopyrrolonium eller formoterol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er rapportert om data som viser at glykopyrrolonium og formoterol skilles ut i melk hos rotter.

Administrering av dette legemidlet til ammende kvinner skal kun overveies dersom den forventede nytten for moren overgår mulig risiko for barnet.

### Fertilitet

Studier med rotter har vist bivirkninger på fertilitet kun ved dosenivåer som er høyere enn den maksimale eksponeringen hos mennesker for formoterol (se pkt. 5.3). Budesonid og glykopyrrolonium hver for seg forårsaket ingen bivirkninger på fertilitet hos rotter. Det er lite sannsynlig at dette legemidlet administrert ved anbefalt dose vil påvirke fertilitet hos mennesker.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Trixeo Aerosphere har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er imidlertid en mindre vanlig bivirkning som det bør tas hensyn til når man kjører bil eller bruker maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen karakteriseres av klasseeffekter av kortikosteroider, antikolinergika og beta-2-adrenergika forbundet med enkeltkomponentene i kombinasjonen. De vanligste rapporterte bivirkningene hos pasienter som fikk dette legemidlet var pneumoni (4,6 %), hodepine (2,7 %) og urinveisinfeksjon (2,7 %).

### Bivirkningstabell

Bivirkningstabellen er basert på erfaring med dette legemidlet i kliniske studier og erfaring med enkeltkomponentene.

Bivirkningsfrekvensen er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 1: Bivirkninger etter frekvens og organklassesystem**

<b>Organklassesystem</b>	<b>Foretrukket term</b>	<b>Frekvens</b>
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Oral candidainfeksjon Pneumoni	Vanlige
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Overfølsomhet	Mindre vanlige
	Angioødem	Ikke kjent
<i>Endokrine sykdommer</i>	Tegn og symptomer på systemiske glukokortikoideffekter, f.eks. nedsatt binyrebarkfunksjon	Svært sjeldne
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hyperglykemi	Vanlige
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Angst Insomni	Vanlige
	Depresjon Agitasjon Rastløshet Nervøsitet	Mindre vanlige
	Unormal atferd	Svært sjeldne
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet Tremor	Mindre vanlige
<i>Øyesykdommer</i>	Tåkesyn (se pkt. 4.4) Katarakt Glaukom	Ikke kjent
<i>Hjertesykdommer</i>	Palpitasjoner	Vanlige
	Angina pectoris Takykardi Hjertearytmier (atrieflimmer, supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler)	Mindre vanlige
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Dysfoni Hoste	Vanlige
	Irritasjon i svelget Bronkospasme	Mindre vanlige
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme	Vanlige
	Munntørret	Mindre vanlige
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Blåmerker	Mindre vanlige
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Muskelspasmer	Vanlige
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Urinveisinfeksjon	Vanlige
	Urinretensjon	Mindre vanlige
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Brystsmerter	Mindre vanlige



## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Pneumoni

KRONOS var en 24 uker lang studie med totalt 1896 pasienter med moderat til svært alvorlig kols (gjennomsnittlig post-bronkodilator FEV<sub>1</sub> ved screening var 50 % av forventet, standardavvik [SD] 14 %) der 26 % hadde hatt en kols-eksaserbasjon i året før studiestart. Forekomsten av bekreftede hendelser med pneumoni rapportert i opptil 24 uker var 1,9 % (12 pasienter) for Trixeo Aerosphere (n = 639), 1,6 % (10 pasienter) for formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogram (n = 625), 1,9 % (6 pasienter) for formoterolfumaratdihydrat/budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogram (n = 314) og 1,3 % (4 pasienter) for åpen formoterolfumaratdihydrat/budesonid Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 mikrogram (n = 318). Det var ingen fatale tilfeller med pneumoni i KRONOS-studien med Trixeo Aerosphere.

ETHOS var en 52 uker lang studie med totalt 8529 pasienter (i sikkerhetspopulasjonen) med moderat til svært alvorlig kols og en historie med moderat eller alvorlig eksaserbasjon i løpet av de 12 tidligere månedene (gjennomsnittlig post-bronkodilator FEV<sub>1</sub> ved screening var 43 % av forventet, SD 10 %). Forekomsten av bekreftede hendelser med pneumoni var 4,2 % (90 pasienter) for Trixeo Aerosphere (n = 2144), 3,5 % (75 pasienter) for formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium/budesonid (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 mikrogram (n = 2124), 2,3 % (48 pasienter) for FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogram (n = 2125) og 4,5 % (96 pasienter) for FOR/BUD MDI 5/160 mikrogram (n = 2136). I ETHOS var det 5 fatale tilfeller av pneumoni i løpet av studiens behandlingsfase (2 med FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, 3 med FOR/GLY MDI og ingen med Trixeo Aerosphere).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

En overdose kan føre til overdrevne antikolinergiske og/eller beta-2-adrenerge tegn og symptomer; hvorav de hyppigste inkluderer tåkesyn, munntørret, kvalme, muskelspasmer, tremor, hodepine, palpitasjoner og systolisk hypertensjon. Ved kronisk bruk med for høye doser kan det oppstå systemiske glukokortikoideffekter.

Det finnes ingen spesifikk behandling mot en overdosering med dette legemidlet. Dersom overdosering oppstår, bør pasienten få støttende behandling med tilstrekkelig monitorering om nødvendig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, Adrenergika i kombinasjon med antikolinergika, inkl. trippelkombinasjoner med kortikosteroider, ATC-kode R03AL11

### Virkningsmekanisme

Trixeo Aerosphere inneholder budesonid, et glukokortikoid, og to bronkodilatorer: glykopyrronium, en langtidsvirkende muskarinantagonist (antikolinergikum), og formoterol, en langtidsvirkende beta-2-adrenerg agonist.

Budesonid er et glukokortikoid som ved inhalasjon har en raskt innsettende (innen timer) og doseavhengig antiinflammatorisk effekt på luftveiene.

Glykopyrronium er en langtidsvirkende muskarinantagonist, som også kalles et antikolinergikum. Hovedmålene for antikolinergika er muskarinreseptorene som er lokalisert i luftveiene. Den farmakologiske effekten i luftveiene vises gjennom å hemme M3-reseptoren i glatt muskulatur, noe som fører til bronkodilatasjon. Antagonisme er kompetitivt og reversibelt. Forhindring av metylkolin- og acetylkolin-indusert bronkokonstriksjon var doseavhengig og varte over 12 timer.

Formoterol er en selektiv beta-2-adrenerg agonist som ved inhalasjon fører til en raskt innsettende og langvarig relaxerende effekt på glatt muskulatur i bronkiene hos pasienter med reversibel obstruksjon av luftveiene. Den bronkodilaterende effekten er doseavhengig og effekten inntreffer innen 1-3 minutter etter inhalasjon. Varigheten av effekt er minst 12 timer etter en enkelt dose.

### Klinisk effekt

Effekt og sikkerhet av Trixeo Aerosphere ble evaluert hos pasienter med moderat til svært alvorlig kols i to randomiserte parallellgruppestudier, ETHOS og KRONOS. Begge var multisenter dobbelt-blindede studier. Pasientene var symptomatiske med en kols evalueringstest score (COPD Assessment Test (CAT))  $\geq 10$  mens de fikk to eller flere daglige vedlikeholdsbehandlinger i minst 6 uker før screening.

ETHOS var en 52 uker lang studie (N = 8588, randomisert, 60 % menn, gjennomsnittsalder på 65) som sammenlignet to inhalasjoner to ganger daglig med Trixeo Aerosphere, formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogram og formoterolfumaratdihydrat/budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogram. Pasientene hadde moderat til svært alvorlig kols (post-bronkodilator FEV<sub>1</sub>  $\geq 25$  % til  $< 65$  % av forventet FEV<sub>1</sub>) og var påkrevd å ha en historie med én eller flere moderate eller alvorlige kols-eksaserbasjoner i året før screening. Andelen pasienter med moderat, alvorlig og svært alvorlig kols var henholdsvis 29 %, 61 % og 11 %. Gjennomsnittlig baseline FEV<sub>1</sub> på tvers av gruppene var 1021-1066 ml og under screening var gjennomsnittlig prosentvis forventet post-bronkodilator FEV<sub>1</sub> på 43 % og gjennomsnittlig CAT-score var 19,6. Det primære endepunktet i ETHOS-studien var forekomsten av moderat eller alvorlig kols-eksaserbasjoner under behandling med Trixeo Aerosphere sammenlignet med FOR/GLY MDI og FOR/BUD MDI.

KRONOS var en 24 uker lang studie (N = 1902, randomisert, 71 % menn, gjennomsnittsalder på 65) som sammenlignet to inhalasjoner to ganger daglig av Trixeo Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogram, FOR/BUD MDI 5/160 mikrogram og åpen aktiv komparator formoterolfumaratdihydrat/budesonid Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 mikrogram. Pasientene hadde moderat til svært alvorlig kols (post-bronkodilator FEV<sub>1</sub>  $\geq 25$  % til  $< 80$ % av forventet). Andelen pasienter med moderat, alvorlig og svært alvorlig kols var henholdsvis 49 %, 43 % og 8 %. Gjennomsnittlig baseline FEV<sub>1</sub> på tvers av gruppene var 1050-1193 ml, og under screening var gjennomsnittlig prosentvis forventet post-bronkodilator FEV<sub>1</sub> 50 %. Over 26 % av pasientene hadde en historie med én eller flere moderate eller alvorlige kols-eksaserbasjoner det siste året og gjennomsnittlig CAT-score var 18,3. En undergruppe av pasientene gikk videre til en 28 ukers forlengelsesfase i opptil 52 uker med behandling. Det primære endepunktet i KRONOS-studien var FEV<sub>1</sub> arealet under kurven fra 0-4 timer (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub>) under behandling over 24 uker for Trixeo Aerosphere sammenlignet med FOR/BUD MDI og endringen fra baseline under behandling i morgen pre-dose trough FEV<sub>1</sub> over 24 uker for Trixeo Aerosphere sammenlignet med FOR/GLY MDI.

De vanligste behandlingene for kols som ble rapportert ved studiestart i studiene ETHOS og KRONOS, var ICS+LABA+LAMA (henholdsvis 39 %, 27 %) ICS+LABA (henholdsvis 31 %, 38 %) og LAMA+LABA (henholdsvis 14 %, 20 %).

### Effekt på eksaserbasjoner

#### *Moderate eller alvorlige eksaserbasjoner:*

I den 52 uker lange ETHOS reduserte Trixeo Aerosphere signifikant den årlige raten av moderate/alvorlige eksaserbasjoner under behandling med 24 % (95 % KI: 17, 31,  $p < 0,0001$ ) sammenlignet med FOR/GLY MDI (rate: 1,08 vs. 1,42 hendelser per pasientår) og med 13 % (95 % KI: 5, 21,  $p = 0,0027$ ) sammenlignet med FOR/BUD MDI (rate: 1,08 vs. 1,24 hendelser per pasientår).

De observerte fordelene på den årlige raten av moderate/alvorlige kols-eksaserbasjoner over 24 uker i KRONOS, samsvarte generelt med de observert i ETHOS. Forbedringer sammenlignet med FOR/GLY MDI var statistisk signifikant, men forbedringer sammenlignet med FOR/BUD MDI og FOR/BUD TBH nådde ikke statistisk signifikans.

#### *Alvorlige eksaserbasjoner (som resulterte i sykehusinnleggelse eller død):*

I ETHOS reduserte Trixeo Aerosphere numerisk den årlige raten av alvorlige eksaserbasjoner under behandling med 16 % (95 % KI: -3, 31,  $p = 0,0944$ ) sammenlignet med FOR/GLY MDI (rate: 0,13 vs. 0,15 hendelser per pasientår) og reduserte signifikant den årlige raten av alvorlige eksaserbasjoner under behandling med 20 % (95 % KI: 3, 34,  $p = 0,0221$ ) sammenlignet med FOR/BUD MDI (rate: 0,13 vs. 0,16 hendelser per pasientår).

I begge studiene ble det sett forbedring av eksaserbasjoner hos pasienter med moderat, alvorlig og svært alvorlig kols.

### Effekt på lungefunksjon

I ETHOS- og KRONOS forbedret Trixeo Aerosphere lungefunksjonen ( $FEV_1$ ) under behandling sammenlignet med FOR/GLY MDI og FOR/BUD MDI (se tabell 2 for ETHOS og tabell 3 for KRONOS). Det var en vedvarende effekt i løpet av den 24 ukers behandlingsperioden i begge studiene, og over 52 uker i ETHOS.

**Tabell 2: Analyse av lungefunksjon – ETHOS (spirometrisk understudie)**

	Trixeo Aerosphere (N = 747)	FOR/GLY MDI (N = 779)	FOR/BUD MDI (N = 755)	Behandlingsforskjell 95 % KI	
				Trixeo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI
Trough av $FEV_1$ (ml) over 24 uker, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) $p < 0,0001$	76 ml (58, 94) $p < 0,0001^{\#}$
$FEV_1$ AUC <sub>0-4</sub> over 24 uker, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) $p < 0,0001^{\#}$	99 ml (82, 117) $p < 0,0001$

$\#$  p-verdi ikke justert for multiplisitet i hierarkisk uttestingsplan.

LS = minste kvadrat, SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, N = antall i Intent to Treat-populasjonen

**Tabell 3: Analyse av lungefunksjon - KRONOS**

	Triexo Aerosphere (N = 639)	FOR/ GLY MDI (N = 625)	FOR/ BUD MDI (N = 314)	FOR/ BUD TBH (N = 318)	Behandlingsforskjell 95 % KI		
					Triexo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Triexo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI	Triexo Aerosphere vs. FOR/BUD TBH
Trough av FEV <sub>1</sub> (ml) over 24 uker, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (SE)	147 (6,5)	125 (6,6)	73 (9,2)	88 (9,1)	22 ml (4, 39) p = 0,0139	74 ml (52, 95) p < 0,0001	59 ml (38, 80) p < 0,0001 <sup>#</sup>
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4</sub> over 24 uker, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (SE)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6, 38) p = 0,1448 <sup>#</sup>	104 ml (77, 131) p < 0,0001	91 ml (64, 117) p < 0,0001

# p-verdi ikke justert for multiplisitet i hierarkisk uttestingsplan.

LS = minste kvadrat, SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, N = antall i Intent to Treat-populasjonen

### Symptomlindring

I ETHOS var baseline gjennomsnittlig dyspné score rangert fra 5,8-5,9 over behandlingsgruppene. Triexo Aerosphere forbedret kortpustethet signifikant (målt etter Transition Dyspnoea Index (TDI) fokalscore over 24 uker) sammenlignet med FOR/GLY MDI (0,40 enheter, 95 % KI: 0,24, 0,55, p < 0,0001) og sammenlignet med FOR/BUD MDI (0,31 enheter, 95 % KI: 0,15, 0,46, p < 0,0001). Forbedringene ble opprettholdt over 52 uker. I KRONOS var baseline gjennomsnittlig dyspné score rangert fra 6,3-6,5 over behandlingsgruppene. Triexo Aerosphere forbedret kortpustethet signifikant over 24 uker sammenlignet med FOR/BUD TBH (0,46 enheter, 95 % KI: 0,16, 0,77, p = 0,0031). Forbedringene sammenlignet med FOR/GLY MDI og FOR/BUD MDI nådde ikke statistisk signifikans.

### Helserelatert livskvalitet

I ETHOS forbedret Triexo Aerosphere sykdomsspesifikk helsestatus signifikant (målt etter St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] total score) over 24 uker sammenlignet med FOR/GLY MDI (forbedring -1,62, 95 % KI: -2,27, -0,97, p < 0,0001) og sammenlignet med FOR/BUD MDI (forbedring -1,38, 95 % KI: -2,02, -0,73, p < 0,0001). Forbedringene ble opprettholdt over 52 uker. Forbedringene sammenlignet med FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI og FOR/BUD TBH nådde ikke statistisk signifikans i KRONOS.

### Bruk av akuttmedisin

I ETHOS reduserte Triexo Aerosphere bruken av akuttmedisin under behandling signifikant over 24 uker sammenlignet med FOR/GLY MDI (behandlingsforskjell -0,51 inhalasjoner/dag; 95 % KI: -0,68, -0,34, p < 0,0001) og FOR/BUD MDI (behandlingsforskjell -0,37 inhalasjoner/dag; 95 % KI: -0,54, -0,20, p < 0,0001). Reduksjonene ble opprettholdt over 52 uker. Endringene sammenlignet med FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI og FOR/BUD TBH var ikke statistisk signifikante i KRONOS.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Triexo Aerosphere i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kols (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter inhalering av kombinasjonen formoterol, glykopyrronium og budesonid var farmakokinetikken til hver av komponentene tilsvarende det som ble observert når hver av virkestoffene ble administrert separat.

### *Effekt av inhalasjonskammer*

Bruk av dette legemidlet med inhalasjonskammeret Aerochamber Plus Flow-Vu hos friske frivillige økte den totale systemiske eksponeringen ((som målt ved AUC<sub>0-t</sub>) for budesonid og glykopyrronium med henholdsvis 33 % og 55 % mens eksponeringen for formoterol var uforandret. Hos pasienter med god inhalasjonsteknikk økte ikke den systemiske eksponeringen ved bruk av et inhalasjonskammer.

### Absorpsjon

#### *Budesonid*

Etter inhalert administrering av dette legemidlet hos pasienter med kols oppnås C<sub>maks</sub> for budesonid innen 20 til 40 minutter. Steady state oppnås etter omtrent 1 dag ved gjentatt dosering av dette legemidlet og graden av eksponering er omtrent 1,3 ganger høyere enn etter første dose.

#### *Glykopyrronium*

Etter inhalert administrering av dette legemidlet hos pasienter med kols oppnås C<sub>maks</sub> for glykopyrronium etter 6 minutter. Steady state oppnås etter omtrent 3 dager med gjentatt dosering av dette legemidlet og graden av eksponering er omtrent 1,8 ganger høyere enn etter første dose

#### *Formoterol*

Etter inhalert administrering av dette legemidlet hos pasienter med kols oppnås C<sub>maks</sub> for formoterol innen 40 til 60 minutter. Steady state oppnås etter omtrent 2 dager med gjentatt dosering av dette legemidlet og graden av eksponering er omtrent 1,4 ganger høyere enn etter første dose

### Distribusjon

#### *Budesonid*

Det estimerte distribusjonsvolumet for budesonid ved steady state er 1200 l, i henhold til populasjonsfarmakokinetisk analyse. Plasmaproteinbinding er omtrent 90 % for budesonid.

#### *Glykopyrronium*

Det estimerte distribusjonsvolumet for glykopyrronium ved steady state er 5500 l, i henhold til populasjonsfarmakokinetisk analyse. I konsentrasjonsområdet 2-500 nmol/l varierte plasmaproteinbindingen til glykopyrronium fra 43 % til 54 %.

#### *Formoterol*

Det estimerte distribusjonsvolumet for formoterol ved steady state er 2400 l, i henhold til populasjonsfarmakokinetisk analyse. I konsentrasjonsområdet 10-500 nmol/l varierte plasmaproteinbindingen til formoterol fra 46 % til 58 %.

### Biotransformasjon

#### *Budesonid*

Budesonid blir metabolisert i høy grad (omtrent 90 %) ved førstepassasjemetabolisme via leveren til metabolitter med lav glukokortikoidaktivitet. Glukokortikoidaktiviteten til hovedmetabolittene 6-betahydroksybudesonid og 16-alfahydroksyprednisolon er under 1 % av aktiviteten til budesonid.

#### *Glykopyrronium*

Ut fra litteraturen og en *in vitro* human hepatocytst studie spiller metabolisme en liten rolle i eliminasjonen av glykopyrronium totalt sett. CYP2D6 var enzymet som hovedsakelig var involvert i metabolismen av glykopyrronium.

### *Formoterol*

Metabolismen av formoterol er primært direkte glukuronidering og O-demetylering etterfulgt av konjugering til inaktive metabolitter. Sekundære metabolske veier inkluderer deformylering og sulfatkonjugering. CYP2D6 og CYP2C er identifisert som hovedsakelig ansvarlig for O-demetylering.

### Eliminasjon

#### *Budesonid*

Budesonid elimineres via metabolisme som hovedsakelig katalyseres av enzymet CYP3A4. Metabolittene til budesonid skilles ut i urinen i uendret eller i konjugert form. Kun neglisjerbare mengder av uforandret budesonid har blitt påvist i urinen. Den effektive terminale eliminasjonshalveringstiden for budesonid, beregnet via en populasjonsfarmakokinetisk analyse, var 5 timer.

#### *Glykopyrroonium*

Etter i.v. administrering av en dose på 0,2 mg radiomerket glykopyrroonium ble 85 % av dosen gjenfunnet i urinen 48 timer etter dosering, og noe av radioaktiviteten ble også gjenfunnet i galle. Den effektive terminale eliminasjonshalveringstiden for glykopyrroonium, beregnet via en populasjonsfarmakokinetisk analyse, var 15 timer.

### *Formoterol*

Utskillelse av formoterol ble undersøkt hos seks friske frivillige etter samtidig administrering av radiomerket formoterol peroralt og intravenøst. I denne studien ble 62 % av radiomerket legemiddel utskilt i urinen, mens 24 % ble utskilt i avføring. Den effektive terminale eliminasjonshalveringstiden for formoterol, beregnet via en populasjonsfarmakokinetisk analyse, var 10 timer.

### Spesielle populasjoner

#### *Alder, kjønn, etnisitet og vekt*

Dosejusteringer er ikke nødvendig ut fra effekten av alder, kjønn eller vekt på de farmakokinetiske parametrene til budesonid, glykopyrroonium og formoterol. Det var ingen store forskjeller i total systemisk eksponering (AUC) for alle virkestoffene mellom friske japanske, kinesiske og vestlige pasienter. Det er ikke tilstrekkelige farmakokinetiske data tilgjengelig for andre etnisiteter.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen farmakokinetiske studier har blitt utført med dette legemidlet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Siden både budesonid og formoterol hovedsakelig elimineres via metabolisme i leveren, vil imidlertid en økt eksponering forventes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Glykopyrroonium fjernes hovedsakelig fra systemisk sirkulasjon ved renal utskillelse, og nedsatt leverfunksjon vil dermed ikke forventes å påvirke systemisk eksponering.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke utført studier som evaluerer effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til budesonid, glykopyrroonium og formoterol.

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på eksponeringen av budesonid, glykopyrroonium og formoterol i opptil 24 uker ble evaluert i en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) varierte fra 31-192 ml/min som representerer et område fra moderat nedsatt til normal nyrefunksjon. Simuleringer av systemisk eksponering (AUC<sub>0-12</sub>) hos pasienter med kols med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR på < 45 ml/min) indikerer omtrent 68 % økning for glykopyrroonium sammenlignet med pasienter med kols med normal nyrefunksjon (eGFR på > 90 ml/min). Nyrefunksjon ble ikke funnet å påvirke eksponeringen for budesonid eller formoterol. Pasienter med kols med både lav kroppsvekt og moderat-alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan ha en omtrentlig dobling av systemisk eksponering for glykopyrroonium.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Studier med kombinasjonen budesonid, glykopyrrolonium og formoterol med hensyn til gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksikasjon har ikke blitt utført.

Reproduksjonsstudier med dyr har vist at glukokortikoider som budesonid induserer misdannelser (ganespalte, skjelettmisdannelser). Disse eksperimentelle dyrestudiene er imidlertid ikke relevante for mennesker ved anbefalte doser (se pkt. 4.6). Budesonid viste ikke tumorgent potensiale hos mus. Hos rotter ble det observert en økt forekomst av hepatocellulære svulster, noe som anses som en klasseeffekt hos rotter etter langvarig eksponering for kortikosteroider.

Reproduksjonsstudier i dyr med formoterol har vist noe redusert fertilitet hos hannrotter ved høy systemisk eksponering og implantasjonstap, samt redusert tidlig postnatal overlevelse og fødselsvekt ved betydelig høyere systemiske eksponeringer enn de som oppnås under klinisk bruk. En liten økning i forekomsten av leiomyomer i uterus er sett i rotter og mus behandlet med formoterol. Dette anses som en klasseeffekt i gnagere etter langvarig eksponering for høye doser med beta-2-adrenerge reseptoragonister.

Reproduksjonsstudier i dyr med glykopyrrolonium har vist redusert fødselsvekt hos rotte og kanin og lav økning av kroppsvekt hos avkom av rotter før avvenning ble sett ved atskillig høyere systemiske eksponeringer enn de som ble oppnådd under klinisk bruk. Det ble ikke sett tegn på karsinogenitet hos rotter og mus.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Norfluran  
1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin  
Kalsiumklorid

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C. Trykkbeholderen skal ikke punkteres. Oppbevares på et tørt sted.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Trixeo Aerosphere er en inhalator med oppmålt dose i en trykkbeholder, som består av en aluminiumsbeholder, en gul plasthylse, et hvitt munnstykke med en tilhørende grå beskyttelseshette, og en doseindikator. Hver inhalator er individuelt pakket i en foliebelagt pose som inneholder tørkemiddel og er pakket i en eske.

Pakningsstørrelse på 1 beholder med 120 doser.  
Multipakning på 360 (3 beholdere med 120) doser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.  
Trykkbeholderen skal ikke ødelegges, stikkes hull på eller brennes, selv når den tilsynelatende er tom.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1498/002 120 doser  
EU/1/20/1498/003 360 doser (3 pakninger med 120)

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. desember 2020

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.



## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION  
224 avenue de la Dordogne  
59640 DUNKERQUE  
Frankrike

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**ANNEX III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **ESKE – ÉN ENKELT INHALATOR**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver avgitte dose inneholder 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glycopyrroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glycopyrronium og 160 mikrogram budesonid.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin og kalsiumklorid.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalasjonsaerosol, suspensjon.  
120 doser (1 inhalator)

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Ristes godt før bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Bruk til inhalasjon  
Åpnes her

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP  
Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C.  
Trykkbeholderen skal ikke punkteres.  
Oppbevares på et tørt sted.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1498/002 120 doser

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

trixeo aerosphere

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE FOR MULTIPAKNING MED BLUE BOX**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver avgitte dose inneholder 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glycopyrroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glycopyrronium og 160 mikrogram budesonid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin og kalsiumklorid.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalasjonsaerosol, suspensjon.

Multipakning: 360 doser (3 esker med 120 doser)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Ristes godt før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Bruk til inhalasjon

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C.  
Trykkbeholderen skal ikke punkteres.  
Oppbevares på et tørt sted.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1498/003 360 doser (3 esker med 120 doser)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

trixeo aerosphere

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**INDRE ESKE FOR MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver avgitte dose inneholder 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glycopyrroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glycopyrronium og 160 mikrogram budesonid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin og kalsiumklorid.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalasjonsaerosol, suspensjon.

120 doser (1 inhalator). Del av en multipakning. Skal ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Ristes godt før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Bruk til inhalasjon

Åpnes her

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C.  
Trykkbeholderen skal ikke punkteres.  
Oppbevares på et tørt sted.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1498/003 360 doser (3 esker med 120)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

trixeo aerosphere

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
FOLIEPOSE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca

**3. UTLØPSDATO**

EXP  
Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Bruk til inhalasjon  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Ristes godt før bruk.  
Ikke svelg tørkemidlet.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ INHALATOR**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrog inhalasjonsaerosol, suspensjon  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*  
Bruk til inhalasjon

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

120 doser

**6. ANNET**

AstraZeneca

Åpnet:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ TRYKKBEHOLDER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrog inhalasjonsaerosol, suspensjon  
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum  
Bruk til inhalasjon

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

120 doser

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Trixeo Aerosphere 5 mikrogram/7,2 mikrogram/160 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium/budesonid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Trixeo Aerosphere er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Trixeo Aerosphere
3. Hvordan du bruker Trixeo Aerosphere
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Trixeo Aerosphere
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon  
Bruksanvisning

#### 1. Hva Trixeo Aerosphere er og hva det brukes mot

Trixeo Aerosphere inneholder tre virkestoffer kalt formoterolfumaratdihydrat, glykopyrronium og budesonid.

- Formoterolfumaratdihydrat og glykopyrronium tilhører en gruppe legemidler som kalles «bronkodilatorer». Disse virker på forskjellig måte for å hindre at musklene rundt luftveiene trekker seg sammen, noe som gjør det lettere for luft å passere inn og ut av lungene.
- Budesonid tilhører en gruppe legemidler som kalles «kortikosteroider». Disse virker ved at de reduserer betennelse i lungene dine.

Trixeo Aerosphere er en inhalator som brukes hos voksne med en lungesykdom som kalles kronisk obstruktiv lungesykdom (kols), en kronisk sykdom i luftveiene i lungene.

Trixeo Aerosphere brukes for å gjøre det lettere å puste og forbedre symptomer på kols som kortpustethet, hvesing og hoste. Trixeo Aerosphere kan også forebygge forverring (eksaserbasjoner) av kols.

Trixeo Aerosphere tilfører virkestoffene inn i lungene dine når du puster inn. Dersom du bruker dette legemidlet jevnlig to ganger daglig, vil det hjelpe med å redusere effekten kols har på hverdagen din.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Trixeo Aerosphere

##### **Bruk ikke Trixeo Aerosphere**

- dersom du er allergisk overfor formoterolfumaratdihydrat, glykopyrronium, budesonid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Trixeo Aerosphere brukes som langvarig vedlikeholdsbehandling ved kols. **Ikke bruk det til å behandle plutselige anfall med kortpustethet eller hvesende pust.**

### **Umiddelbare pustevansker**

Dersom du får tetthet i brystet, hoste, hvesing eller kortpustethet umiddelbart etter å ha brukt Trixeo Aerosphere skal du **slutte å bruke det og kontakte lege umiddelbart** (se "Alvorlige bivirkninger" øverst i avsnitt 4 for mer informasjon).

Dersom kortpustetheten, tettheten i brystet, hvesingen eller hosten forverres når du bruker Trixeo Aerosphere, skal du likevel fortsette å bruke Trixeo Aerosphere, men kontakt lege så snart som mulig, siden du kan ha behov for tilleggsbehandling.

### **Snakk med lege før du bruker Trixeo Aerosphere dersom:**

- du har høyt blodtrykk eller hjerteproblemer
- du har diabetes
- du har en lungeinfeksjon
- du har problemer med skjoldbruskkjertelen
- du har lavt kaliumnivå i blodet ditt
- du har prostataproblemer eller problemer med å urinere
- du har et spesielt øyeproblem som kalles trangvinkelglaukom (grønn stær)
- du har nyre- eller leverproblemer.

Snakk med lege dersom du tror at noen av disse gjelder deg.

### **Barn og ungdom**

Trixeo Aerosphere har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Trixeo Aerosphere**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Det skyldes at Trixeo Aerosphere kan påvirke hvordan enkelte legemidler virker. Enkelte legemidler kan også påvirke hvordan Trixeo Aerosphere virker, eller øke sannsynligheten for at du får bivirkninger.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker noe av følgende:

- legemidler kalt betablokkere (som atenolol eller propranolol) som brukes mot høyt blodtrykk eller hjerteproblemer eller til behandling av glaukom (som timolol)
- legemidler som brukes mot soppinfeksjoner – som ketokonazol eller itraconazol
- legemidler som brukes mot hiv-infeksjon – som ritonavir eller kobicistat
- legemidler som reduserer mengden kalium i blodet ditt, som:
  - kortikosteroider som du tar via munnen (slik som prednisolon),
  - diuretika – legemidler som øker urinproduksjonen (som furesomid eller hydroklortiazid) som kan brukes for behandling mot høyt blodtrykk.
  - enkelte legemidler som brukes til behandling av pustevansker (som teofyllin) kalt metylxantiner.
- ethvert legemiddel som virker på samme måte som Trixeo Aerosphere, som tiotropium, ipratropium, aklidinium, umeklidinium eller salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol eller indakaterol. Bruk ikke Trixeo Aerosphere dersom du allerede bruker disse legemidlene.
- legemidler som brukes til å behandle hjerterytmeforstyrrelser, som amiodaron.
- legemidler som kan forårsake en type endring i elektrisk aktivitet i hjertet (kalt QT-intervall), slik som legemidler mot:
  - depresjon (som monoaminooksidasehemmere eller trisykliske antidepressiva),
  - bakterielle infeksjon (som erytromycin, klaritromycin eller telitromycin),
  - allergiske reaksjoner (antihistaminer).

Dersom noe av det ovenfor gjelder deg, eller du er usikker, snakk med legen din eller apotek før du bruker Trixeo Aerosphere.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.



Bruk ikke Trixeo Aerosphere dersom du er gravid, med mindre legen har sagt at du kan gjøre det.

Bruk ikke dette legemidlet dersom du ammer, med mindre legen har sagt at du kan gjøre det.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er lite sannsynlig at dette legemidlet vil påvirke din evne eller å kjøre eller bruke maskiner. Svimmelhet er imidlertid en mindre vanlig bivirkning som bør tas med i betraktning ved kjøring eller bruk av maskiner.

## **3. Hvordan du bruker Trixeo Aerosphere**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvor mye du skal bruke**

Den anbefalte dosen er to inhalasjoner to ganger daglig - to inhalasjoner på morgenen og to inhalasjoner på kvelden.

Det er viktig å bruke Trixeo Aerosphere hver dag, selv om du ikke har symptomer på kols på det tidspunktet.

**Husk:** Skyll munnen din med vann etter bruk av Trixeo Aerosphere. Dette er for å fjerne rester av legemiddel som er igjen i munnen. Spytt ut vannet - ikke svelg det.

### **Hvordan det brukes**

Trixeo Aerosphere brukes til inhalasjon.

Les bruksanvisningen på slutten av dette pakningsvedlegget. Hvis du er usikker på hvordan du bruker Trixeo Aerosphere, snakk med lege eller apotek.

### **Bruk av Trixeo Aerosphere med et inhalasjonskammer**

Det kan hende du synes det er vanskelig å puste inn og trykke på inhalatoren samtidig. Hvis dette er tilfelle, snakk med lege eller apotek. Det kan hjelpe å bruke et inhalasjonskammer sammen med inhalatoren.

### **Dersom du tar for mye av Trixeo Aerosphere**

Dersom du har brukt mer Trixeo Aerosphere enn du burde, snakk med lege eller apotek umiddelbart. Du kan få behov for medisinsk hjelp. Du kan merke at hjertet ditt slår raskere enn vanlig, du føler deg skjelven, du har synsforstyrrelser, tørr munn, hodepine eller føler deg syk (kvalm).

### **Dersom du har glemt å ta Trixeo Aerosphere**

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta den så snart du kommer på det.

Hvis det imidlertid nesten er tid for neste dose, hopp over den glemte dosen. Ta ikke mer enn to inhalasjoner to ganger daglig på samme dag.

### **Dersom du avbryter behandling med Trixeo Aerosphere**

Dette legemidlet er ment for langvarig bruk. Bruk dette legemidlet så lenge legen ber deg om det. Det vil kun ha effekt så lenge du bruker det.

Du skal ikke stoppe med mindre lege råder deg til det– selv om du føler deg bedre– ettersom symptomene dine kan bli forverret. Hvis du vil stoppe behandlingen må du snakke med lege først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet:

##### Alvorlige bivirkninger

**Mindre vanlige:** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

##### Umiddelbare pustevansker:

- Dersom du får pustevansker, slik som tetthet i brystet, hosting, hvesing eller kortpustethet umiddelbart etter at du har brukt Trixeo Aerosphere, **slutt å bruke dette legemidlet og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart.**

##### Allergiske reaksjoner:

- hevelser i ansiktet, særlig rundt munnen (hevelser i tungen eller halsen kan gjøre det vanskelig å svelge)
- utslett og elveblest sammen med pustevansker
- plutselig ørhet

Disse symptomene kan være tegn på en allergisk reaksjon som kan bli alvorlig. Du må stoppe å bruke dette legemidlet og oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever noen av de alvorlige bivirkningene ovenfor.

##### Andre bivirkninger

Fortell lege eller apotek dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

**Vanlige:** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- trøske i munnen (en soppinfeksjon). Skylling av munnen med vann umiddelbart etter bruk av Trixeo Aerosphere kan hjelpe til med å forhindre dette.
- angstfølelse
- søvnvansker
- kvalme
- hodepine
- hoste eller hes stemme
- muskelkramper
- hjertebank (palpitasjoner)
- høyt blodsukker (vises ved testing av blodsukkeret)
- smertefull og hyppigere urinering (kan være et tegn på urinveisinfeksjon)
- lungebetennelse (pneumoni)

Fortell legen hvis du har hatt noe av følgende mens du bruker Trixeo Aerosphere, da de kan være et symptom på en lungebetennelse:

- feber eller frysninger
- økt slimproduksjon, endret farge på slimet
- økt hoste eller økte pustevansker

**Mindre vanlige:** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- risting, skjelving eller svimmelhet
- tørr munn eller lett irritert hals
- blåmerker i huden
- rastløshet, nervøsitet eller anspenthet
- depresjon
- rask hjerterytme eller uregelmessig hjerterytme
- brystmerter eller tetthet i brystet (angina pectoris)

**Svært sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- endret atferd

- påvirkning av binyrene

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- tåkesyn
- sløring av linsen på øyet (tegn på stær)
- økt trykk i øyet (glaukom)
- hevelser i ansiktet, særlig rundt munnen (hevelser i tungen eller halsen kan gjøre det vanskelig å svelge)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også mulige bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Trixeo Aerosphere**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Trixeo Aerosphere etter utløpsdatoen som er angitt på esken, posen og trykkbeholderen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Etter åpning av posen må inhalatoren brukes innen 3 måneder.

Oppbevar inhalatoren i den forseglede posen– fjern inhalatoren fra den forseglede posen kun umiddelbart før første gangs bruk. Skriv datoen når posen blir åpnet på det angitte feltet på inhalatoretiketten.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares på et tørt sted.

For best resultat bør inhalatoren holde romtemperatur før bruk.

Beholderen skal ikke skades, punkteres eller brennes, selv når den virker tom. Skal ikke brukes eller oppbevares nær varmekilder eller åpne flammer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Hva Trixeo Aerosphere inneholder**

Virkestoffene er formoterolfumaratdihydrat, glykopyrtronium og budesonid.

Hver enkelt inhalasjon gir en avgitt dose (dosen som forlater munnstykket) på 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glykopyrtroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glykopyrtronium og 160 mikrogram budesonid.

Andre innholdsstoffer er norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin og kalsiumklorid.

### **Hvordan Trixeo Aerosphere ser ut og innholdet i pakningen**

Trixeo Aerosphere er en inhalasjonsaerosol, suspensjon.

Trixeo Aerosphere kommer i en beholder med en doseindikator som er utstyrt med en gul plasthylse og hvitt munnstykke. Munnstykket er dekket av en grå beskyttelseshette som kan fjernes.

Trixeo Aerosphere kommer i en foliepose som inneholder tørkemiddel og er pakket i en eske.

Hver inhalator inneholder 120 doser. Det finnes også multipakninger som inneholder 3 trykkbeholdere med 120 doser i hver.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen:**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**Tilvirker**

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
Dunkerque  
59640  
Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**Portugal**

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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

**Les dette før du begynner å bruke inhalatoren**

## **BRUKSANVISNING**

### **TRIXEO AEROSPHERE**

(formoterolfumaratdihydrat, glykopyrronium og budesonid)

Inhalasjonsaerosol, suspensjon

Til inhalasjon

### **Les disse instruksene nøye**

Din Trixeo Aerosphere (kalt «inhalator» i dette pakningsvedlegget) kan være forskjellig fra andre inhalatorer du har brukt tidligere.

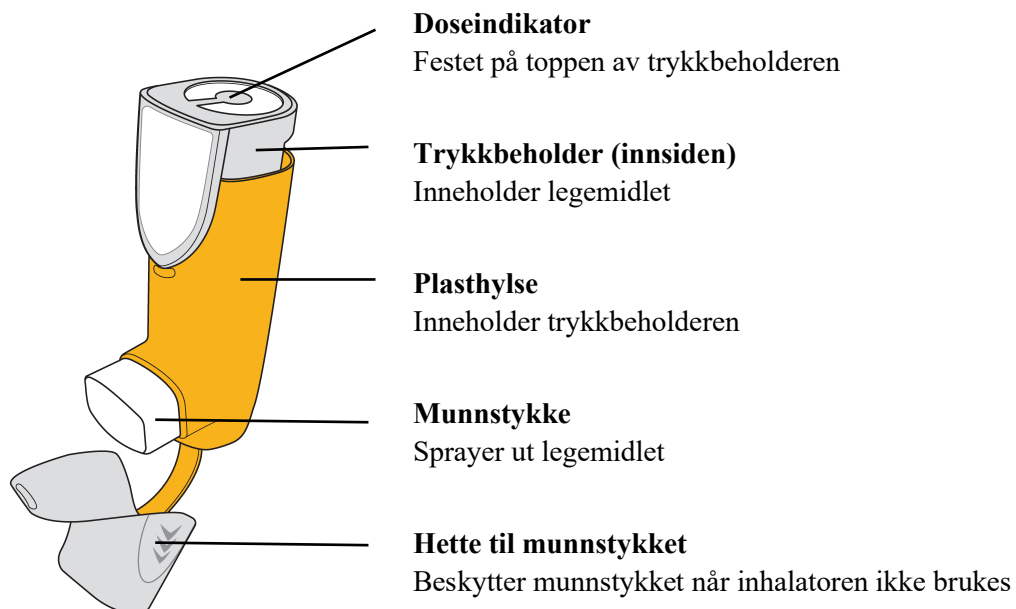
### **Viktig informasjon**

- **Kun til inhalasjon**
- **Klargjør inhalatoren din til førstegangsbruk**
- **Rengjør den gule plastylsen ukentlig**
- **Ta 2 doser av legemidlet om morgenen og 2 doser av legemidlet om kvelden**

### **Oppbevaring av inhalatoren din**

- Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares på et tørt sted
- **Ikke oppbevar inhalatoren der det er fuktig, som på badet**
- Oppbevar inhalatoren og alle andre legemidler utilgjengelig for barn

### **Delene på inhalatoren din**



## Lese doseindikatoren

Doseindikatoren vil telle ned med 1 dose hver gang du sprayer en dose med legemiddel.

### Pilen

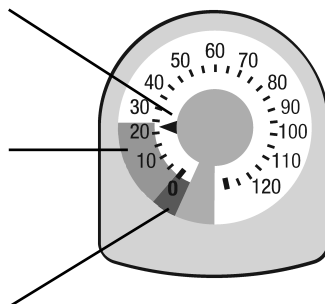
Peker på antall doser som er igjen

### Gul sone

Hent ut en ny inhalator når pilen er i den gule sonen

### Rød sone

Kast inhalatoren din når pilen peker mot 0 i den røde sonen



Ikke prøv å ta en dose når pilen på doseindikatoren peker mot 0. Da vil du ikke få en full dose.

## Hente ut en ny inhalator

- Hent ut en ny inhalator når pilen på doseindikatoren er i den gule sonen.

## Kast av inhalatoren din

Kast inhalatoren din i henhold til lokale retningslinjer når:

- Doseindikatoren viser 0 eller
- Det er **3 måneder** siden inhalatoren din ble tatt ut av folieposen.

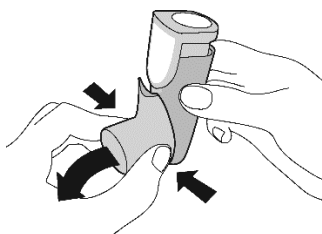
Plasthylsen skal ikke gjenbrukes eller brukes med legemiddelbeholdere fra andre inhalatorer. Ikke stikk hull på eller kast beholderen i en åpen flamme eller en forbrenningsovn.

## **FØR FØRSTEGANGSBRUK – Klargjør inhalatoren din 4 ganger før førstegangsbruk**

- Før du bruker inhalatoren din for første gang må du klargjøre den slik at du får riktig mengde legemiddel når du bruker den.

### Klargjøring 1

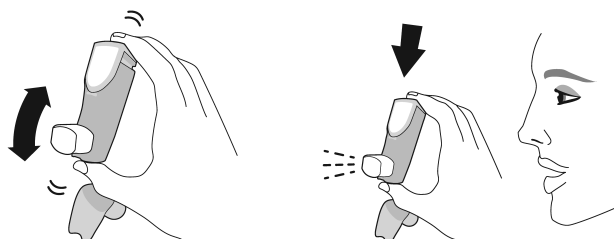
Fjern hetten fra munnstykket.



## Klargjøring 2

Rist inhalatoren godt og spray **1 testdose** i luften bort fra deg selv. Gjenta dette med totalt **4 testdoser**, og rist inhalatoren før hver testdose.

**Totalt 4 testdoser**  
Rist og test



Inhalatoren inneholder ekstra doser til klargjøring. **Ikke hopp over klargjøringen.**

### **Gjenta klargjøring av inhalatoren:**

- etter rengjøring av plashylsen
- dersom du misten den i bakken
- dersom den ikke er brukt på mer enn 7 dager

For å gjenta klargjøringen, spray **2 testdoser**, og rist før hver testdose.

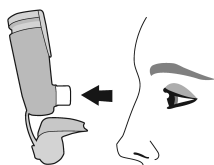
**Totalt 2 testdoser**  
Rist og test

### **DAGLIG BRUK, morgen og kveld – inhaler legemidlet ditt**

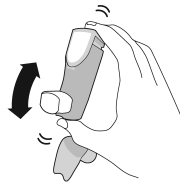
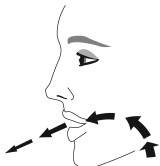
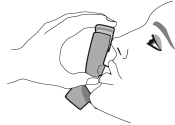
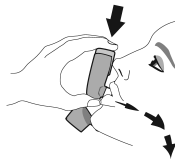

- **Daglig dose: 2 doser om morgenen og 2 doser om kvelden**
- Skyll munnen med vann etter de 2 dosene for å forhindre soppinfeksjon.

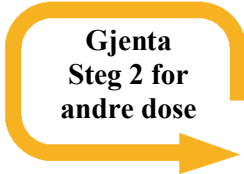
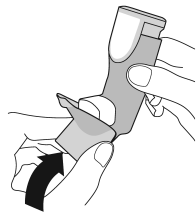
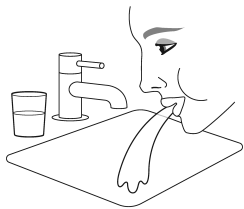
## Steg 1

Fjern hetten fra munnstykket. **Undersøk munnstykket for å se etter fremmedlegemer og fjern disse før bruk.**



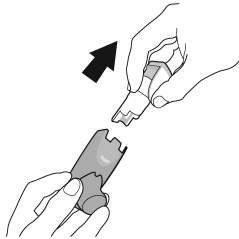
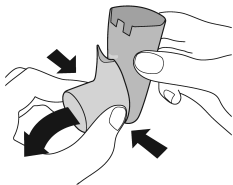


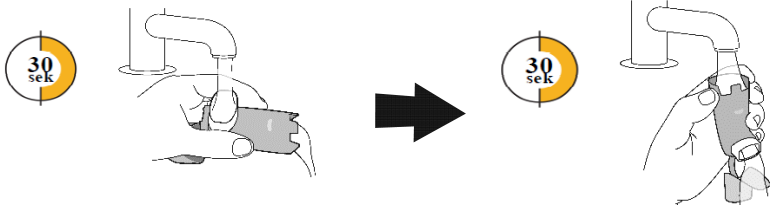

Steg 2				
Rist inhalatoren godt før hver dose	Pust dypt ut	Plasser munnstykket i munnen og lukk leppene rundt munnstykket. Bøy hodet bakover mens du holder tungen under munnstykket.	Begynn å puste inn dypt og sakte mens du sprayer <b>1 dose</b> . Fortsett å puste inn så dypt du klarer.	Hold pusten så lenge du klarer, opptil <b>10 sekunder</b> .
				


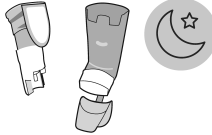
Steg 3	Steg 4	Steg 5
Gjenta Steg 2 for andre dose	Sett beskyttelseshetten på igjen.	Skyll munnen med vann. Spytt vannet ut. <b>Skal ikke svelges.</b>
		

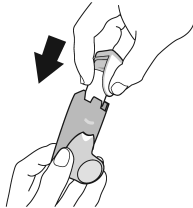
### **UKENTLIG RENGJØRING – Skyll plasthylsen én gang i uken**

- Skyll den gule plasthylsen hver uke slik at det ikke samler seg opp legemiddel som blokkerer sprayen gjennom munnstykket.
- Beholderen skal ikke bli våt.
- Klargjør på nytt etter rengjøring.

Rengjøring 1	Rengjøring 2
Fjern beholderen og legg den til side. <b>Beholderen skal ikke bli våt.</b>	Fjern hetten fra munnstykket.
	

Rengjøring 3	Rengjøring 4
<p>Skyll med varmt vann gjennom munnstykket i 30 sekunder og deretter gjennom toppen av plasthylsen i 30 sekunder. <b>Skyll i til sammen 60 sekunder.</b></p> 	<p><b>Rist av så mye vann som du klarer.</b></p>  <p><b>Ikke tørk plasthylsen med et håndkle eller papir.</b></p>

Rengjøring 5	Rengjøring 6
<p>Se inn i plasthylsen og munnstykket etter legemiddel som kan ha samlet seg opp. Hvis det er noe som sitter igjen, gjenta steg Rengjøring 3 til 5.</p> 	<p>Lufttørkes, gjerne over natten. <b>Ikke sett beholderen tilbake i plasthylsen dersom den fortsatt er våt.</b></p> 

Rengjøring 7	Rengjøring 8
<p>Når plasthylsen er tørr, <b>sett først hetten tilbake på munnstykket</b>, og deretter trykk beholderen forsiktig ned i plasthylsen.</p> 	<p>Klargjør inhalatoren på nytt ved å spraye <b>2 testdoser</b>. Rist godt før hver testdose.</p> <div data-bbox="963 1525 1211 1655" style="background-color: #f9a825; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> <p><b>Totalt 2 testdoser</b> Rist og test</p> </div>