

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trixeo Aerosphere 5 micrograme/7,2 micrograme/160 micrograme suspensie de inhalat presurizată

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

Fiecare doză administrată (doza care este eliberată prin piesa bucală) conține fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme, bromură de glicopiriniu 9 micrograme echivalent cu glicopiriniu 7,2 micrograme și budesonidă 160 micrograme.

Aceasta corespunde unei doze măsurate de fumarat de formoterol dihidrat 5,3 micrograme, bromură de glicopiriniu 9,6 micrograme echivalent cu glicopiriniu 7,7 micrograme și budesonidă 170 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie de inhalat presurizată.

Suspensie de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trixeo Aerosphere este indicat ca tratament de întreținere la pacienți adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) moderată până la severă, care nu sunt tratați în mod adecvat cu o asocieră dintre un corticosteroid cu administrare inhalatorie și un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune sau cu o asocieră dintre un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (pentru efectele asupra controlului simptomelor și prevenirea exacerbărilor vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este doza maximă de două inhalații, de două ori pe zi (două inhalații dimineața și două inhalații seara).

Dacă o doză este omisă, trebuie administrată cât se poate de repede, iar următoarea doză trebuie administrată la momentul obișnuit. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Acest medicament poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. De asemenea, poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, numai dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Acest medicament poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. De asemenea, poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, numai dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Acest medicament nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) în indicația de BPOC.

Mod de administrare

Pentru administrare inhalatorie.

Instrucțiuni pentru utilizare

Pentru a asigura administrarea adecvată a medicamentului, pacientului trebuie să i se arate cum să utilizeze corect inhalatorul, de către un medic sau alt profesionist din domeniul sănătății, care, de asemenea, trebuie să verifice periodic dacă tehnica de inhalare a pacientului este adecvată. Pacientul trebuie sfătuit să citească cu atenție prospectul și să urmeze instrucțiunile de utilizare, așa cum sunt prezentate în prospect.

Notă: Este important să instruiți pacienții:

- Să nu utilizeze inhalatorul dacă agentul desicant, care este în interiorul ambalajului din folie de aluminiu, s-a scurs din ambalajul său. Pentru cele mai bune rezultate, inhalatorul trebuie să fie la temperatura camerei înainte de utilizare.
- Să armeze inhalatorul prin agitare și acționare în aer de patru ori înainte de prima utilizare sau de două ori dacă inhalatorul nu a mai fost utilizat mai mult de șapte zile, după curățarea săptămânală sau dacă a fost scăpat pe jos.
- Să își clătească gura cu apă după inhalarea dozei, pentru a minimiza riscul de apariție a candidozei orofaringiene. A nu se înghiți.

La fiecare acționare a Trixeo Aerosphere, un volum de suspensie este eliberat din flaconul presurizat. Atunci când pacientul inhalează prin piesa bucală în același timp în care acționează inhalatorul, substanța va urma aerul inspirat în căile respiratorii.

Pacienții care consideră dificilă coordonarea acționării cu inhalarea pot utiliza Trixeo Aerosphere cu un dispozitiv de tip *spacer* pentru a asigura administrarea adecvată a medicamentului. Trixeo Aerosphere poate fi utilizat cu dispozitive de tip *spacer*, inclusiv Aerochamber Plus Flow-Vu (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu este indicat pentru episoade acute ale BPOC

Acest medicament nu este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de bronhospasm, de exemplu ca terapie de urgență.

Bronhospasm paradoxal

Administrarea de formoterol/glicopiriniu/budesonidă poate produce bronhospasm paradoxal, cu wheezing imediat și dificultăți la respirație după administrare și poate fi o situație cu potențial letal. Tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt imediat dacă apare bronhospasm paradoxal. Pacientul trebuie evaluat și trebuie instituită o terapie alternativă, dacă este necesară.

Agravare a bolii

Se recomandă ca tratamentul cu acest medicament să nu fie oprit brusc. Dacă pacienții consideră că tratamentul nu este eficient, trebuie să continue tratamentul, însă trebuie solicitată asistență medicală. Utilizarea crescută a bronhodilatatoarelor cu efect de ameliorare indică o agravare a afecțiunii de fond și impune reevaluarea terapiei. Deteriorarea bruscă și progresivă a simptomelor BPOC prezintă potențial letal, iar pacientului trebuie să i se efectueze o evaluare medicală urgentă.

Efecte cardiovasculare

După administrarea antagoniștilor receptorilor muscarinici și simpatomimeticele, inclusiv glicopiriniu și formoterol, pot fi observate efecte cardiovasculare, precum aritmii cardiace, de exemplu, fibrilație atrială și tahicardie. Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare semnificativ necontrolate și severe, cum sunt boala cardiacă ischemică instabilă, infarct miocardic acut, cardiomiopatie, aritmii cardiace și insuficiență cardiacă severă.

De asemenea, trebuie luate măsuri de precauție la tratarea pacienților cu interval QTc prelungit sau cu suspiciune de prelungire a intervalului QTc ($QTc > 450$ milisecunde la pacienții de sex masculin sau > 470 milisecunde la pacienții de sex feminin), fie congenital sau indus de medicamente.

Efecte sistemice ale corticosteroizilor

Pot apărea efecte sistemice la utilizarea oricărui corticosteroid cu administrare inhalatorie, în special în doze mari, prescris pentru perioade lungi. Aceste efecte au o probabilitate mult mai redusă de apariție decât în cazul corticosteroizilor cu administrare orală. Efectele sistemice posibile includ sindrom Cushing, caracteristici cushingoide, supresie suprarenaliană, scădere a densității minerale osoase, cataractă și glaucom. Efectele potențiale asupra densității osoase trebuie avute în vedere în special la pacienții tratați cu doze mari, pe perioade prelungite, care prezintă factori concomitenți de risc pentru osteoporoză.

Tulburări de vedere

Pot fi raportate tulburări de vedere la utilizarea corticosteroizilor cu administrare sistemică sau topică. Dacă un pacient prezintă simptome precum vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie să i se recomande consult oftalmologic pentru evaluarea cauzelor posibile, care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, cum este corioretinita centrală seroasă (CRSC), care a fost raportată după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

Transfer de la terapia cu administrare orală

Este nevoie de atenție specială la pacienții care trec de la tratamentul cu corticosteroizi cu administrare orală, deoarece pot avea în continuare risc de afectare a funcției corticosuprarenalelor o perioadă considerabilă de timp. Pacienții care au necesitat o doză mare de corticosteroizi sau tratament prelungit cu cea mai mare doză recomandată de corticosteroizi cu administrare inhalatorie pot fi, de asemenea, la risc. Acești pacienți pot prezenta semne și simptome de insuficiență corticosuprarenaliană atunci când sunt expuși la stres sever. Trebuie avută în vedere administrarea suplimentară de corticosteroizi în perioadele de stres sau în cazul intervențiilor chirurgicale electiv.

Pneumonia la pacienții cu BPOC

La pacienții cu BPOC care utilizează corticosteroizi cu administrare inhalatorie s-a observat o incidență crescută a pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare. Există unele dovezi ale unui risc crescut de pneumonie odată cu creșterea dozei de corticosteroizi, însă acest lucru nu a fost demonstrat în mod concludent în toate studiile.

Nu există dovezi clinice concludente privind diferențele în cadrul aceleiași clase terapeutice de corticosteroizi cu administrare inhalatorie în ceea ce privește amplitudinea riscului de pneumonie.

Medicii trebuie să supravegheze posibila apariție a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții se suprapun cu simptomele exacerbarilor BPOC.

Factorii de risc de pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul, vârsta înaintată, indicele de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

Hipokaliemie

Hipokaliemia potențial gravă poate rezulta în urma tratamentului cu agonști beta2-adrenergici. Acest lucru are potențialul de a produce efecte adverse cardiovasculare. Se recomandă o precauție specială în BPOC sever, deoarece acest efect poate fi potențat de hipoxie. Hipokaliemia poate fi, de asemenea, potențată de tratamentul concomitent cu alte medicamente care induc hipokaliemie, precum derivați de xantină, steroizi și diuretice (vezi pct. 4.5).

Hiperglicemie

Administrarea inhalatorie a dozelor crescute de agonști beta2-adrenergici poate produce creșteri ale glucozei plasmatică. Așadar, glicemia trebuie monitorizată în timpul tratamentului pe baza ghidurilor consacrate la pacienții cu diabet zaharat.

Comorbidități

Acest medicament trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu tireotoxicoză.

Activitate anticolinergică

Din cauza activității anticolinergice, acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu simptome de hiperplazie de prostată, retenție urinară sau glaucom cu unghi îngust. Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de glaucom acut cu unghi îngust și trebuie informați să oprească utilizarea acestui medicament și să contacteze medicul imediat dacă apar aceste semne sau simptome.

Administrarea acestui medicament concomitent cu alte medicamente anticolinergice nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Deoarece glicopiriniu este eliminat predominant renal, pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min), inclusiv cei cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, trebuie tratați cu acest medicament doar dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, acest medicament trebuie utilizat numai dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2). Acești pacienți trebuie monitorizați pentru posibilitatea de apariție a reacțiilor adverse.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Nu au fost desfășurate studii clinice privind interacțiunile medicamentoase cu acest medicament, totuși, potențialul de interacțiuni metabolice este considerat redus pe baza studiilor *in vitro* (vezi pct. 5.2).

Formoterol nu inhibă enzimele CYP450 la concentrațiile relevante terapeutic (vezi pct. 5.2). Budesonida și glicopironiul nu inhibă și nu induc enzimele CYP450 la concentrațiile relevante terapeutic.

Metabolizarea budesonidei este mediată în principal de CYP3A4 (vezi pct. 5.2). Se anticipează ca tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, de exemplu, itraconazol, ketoconazol, inhibitori ai proteazei HIV și medicamente care conțin cobicistat, să crească riscul de reacții adverse sistemice și trebuie evitat, cu excepția situațiilor în care beneficiul depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice determinate de corticosteroizi, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi. Acestea au importanță clinică limitată în tratamentul pe termen scurt (1-2 săptămâni).

Datele limitate privind această interacțiune pentru budesonidă cu administrare inhalatorie, în doză mare indică faptul că pot avea loc creșteri marcate ale concentrațiilor plasmatice (în medie creșterea valorii de patru ori) dacă se administrează itraconazol 200 mg o dată pe zi concomitent cu budesonidă administrată inhalator (doză unică de 1000 mcg).

Având în vedere că glicopironiul este eliminat în principal pe cale renală, poate să apară o interacțiune medicamentoasă cu medicamente care influențează mecanismele de excreție renală. *In vitro*, glicopironiul este un substrat pentru transportorii renali OCT2 și MATE1/2K. Efectul cimetidinei, un inhibitor de control al OCT2 și MATE1, asupra dispoziției glicopironiului administrat inhalator a arătat o creștere limitată a expunerii sale sistemice (ASC_{0-t}) cu 22% și o reducere ușoară a clearance-ului renal cu 23% din cauza administrării concomitente cu cimetidina.

Interacțiuni farmacodinamice

Alte antimuscarinice sau simpatomimetice

Administrarea acestui medicament concomitent cu alte medicamente care conțin anticolinergice și/sau agoniști beta2-adrenergici cu durată lungă de acțiune nu a fost studiată și nu este recomandată, deoarece poate potența antagonistul muscarinic cunoscut administrat inhalator sau reacțiile adverse la agonistul beta2-adrenergic (vezi pct. 4.4 și 4.9).

Utilizarea concomitentă a altor medicamente beta-adrenergice poate avea efecte potențial aditive; astfel, este necesară precauție la prescrierea concomitentă a altor medicamente beta-adrenergice cu formoterol.

Hipokaliemie indusă medicamentos

Hipokaliemia posibilă inițial poate fi potențată de tratamentul concomitent, inclusiv derivați de xantină, steroizi și diuretice care nu economisesc potasiul (vezi pct. 4.4). Hipokaliemia poate crește predispoziția la aritmii la pacienții care sunt tratați cu glicozide digitale.

Blocante beta-adrenergice

Blocantele beta-adrenergice (inclusiv picături oftalmice) pot reduce sau inhiba efectul formoterolului. Utilizarea concomitentă cu blocante beta-adrenergice trebuie evitată, cu excepția situațiilor în care beneficiul anticipat depășește riscul potențial. Dacă sunt necesare blocante beta-adrenergice, sunt preferate blocante beta-adrenergice cardio-selective.

Alte interacțiuni farmacodinamice

Tratamentul concomitent cu chinidină, disopiramidă, procainamidă, antihistaminice, inhibitori ai monoaminoxidazei, antidepressive triciclice și fenotiazine poate prelungi intervalul QTc și poate crește riscul de apariție a aritmiilor ventriculare. În plus, L-dopa, L-tiroxina, oxitocina și alcoolul etilic pot afecta tolerabilitatea cardiacă față de beta2-simpatomimetice.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoaminoxidazei, inclusiv cu medicamente cu proprietăți similare, cum sunt furazolidona și procarbazona, poate precipita reacțiile hipertensive.

Există un risc crescut de apariție a aritmiilor la pacienții la care se efectuează concomitent anestezie cu hidrocarburi halogenate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele corespunzătoare privind utilizarea de budesonidă, glicopiriniu și formoterol la gravide sunt limitate sau nu sunt disponibile.

Date cu privire la utilizarea budesonidei pe cale inhalatorie la peste 2500 de sarcini expuse nu au indicat un risc teratogen crescut asociat cu budesonida. Studiile cu doză unică la om au arătat că există cantități foarte mici de glicopiriniu care trec bariera placentară.

Nu există experiență sau dovezi ale vreunor probleme de siguranță în ceea ce privește utilizarea gazului comprimat norfluran (HFA134a) în timpul sarcinii sau alăptării la om. Totuși, studiile privind efectul HFA134a asupra funcției de reproducere și dezvoltării embrio-fetale la animale nu au evidențiat niciun efect advers relevant din punct de vedere clinic.

Nu au fost realizate studii toxicologice asupra funcției de reproducere cu acest medicament. La șobolani și iepuri budesonida a arătat că induce toxicitate embriofetală, un efect de clasă al glucocorticoizilor. La doze foarte mari/niveluri foarte mari ale expunerii sistemice, formoterol a cauzat pierderea produsului de implantare, precum și reduceri ale greutateii la naștere și supraviețuirii precoce post-natale, în timp ce glicopiriniu nu a avut efecte semnificative asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Administrarea acestui medicament la gravide trebuie luată în considerare numai în cazul în care beneficiile terapeutice pentru mamă depășesc riscurile fetale potențiale.

Alăptarea

Un studiu de farmacologie clinică a arătat că budesonida administrată inhalator este excretată în laptele matern. Totuși, budesonida nu a fost detectată în probele sanguine de la nou-născuții alăptați. Pe baza parametrilor farmacocinetici, concentrația plasmatică la copil este estimată la mai puțin de 0,17% din concentrația plasmatică a mamei. În consecință, nu sunt anticipate efecte cauzate de budesonidă la copiii alăptați la sân, ale căror mame sunt tratate cu doze terapeutice ale acestui medicament. Nu se cunoaște dacă glicopiriniu sau formoterol sunt excretate în lapte la om. Au fost raportate dovezi privind transferul de glicopiriniu și formoterol în lapte la femelele de șobolan.

Administrarea acestui medicament la femeile care alăptează trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul anticipat pentru mamă este mai mare decât orice risc posibil pentru copil.

Fertilitatea

Studiile la șobolani au arătat reacții adverse asupra fertilității numai la niveluri ale dozelor mai mari decât expunerea maximă la formoterol la om (vezi pct. 5.3). Budesonida și glicopiriniu separat nu au

cauzat nicio reacție adversă asupra fertilității la șobolani. Este puțin probabil ca acest medicament administrat în doza recomandată să afecteze fertilitatea la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trixeo Aerosphere nu are influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, amețelile reprezintă o reacție adversă puțin frecventă, care trebuie avută în vedere atunci când sunt conduse vehicule sau folosite utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță este caracterizat de efectele de clasă ale corticosteroizilor, anticolinergicilor și agonștilor beta2-adrenergici, fiind în legătură cu componentele individuale ale combinației. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la utilizarea acestui medicament au fost pneumonia (4,6%), cefaleea (2,7%) și infecția de tract urinar (2,7%).

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel se bazează pe experiența cu acest medicament în studiile clinice și experiența cu componentele individuale.

Frecvența reacțiilor adverse este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacțiile adverse în funcție de frecvență, pe aparate, sisteme și organe

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Termenul preferat	Frecvența
<i>Infecții și infestări</i>	Candidoză orală Pneumonie	Frecvente
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări endocrine</i>	Semne și simptome ale efectelor glucocorticoidului, de exemplu, reducere a funcției glandelor suprarenale	Foarte rare
<i>Tulburări de metabolism și de nutriție</i>	Hiperglicemie	Frecvente
<i>Tulburări psihiatrice</i>	Anxietate Insomnie	Frecvente
	Depresie Agitație Neliniște Nervozitate	Mai puțin frecvente
	Comportament modificat	Foarte rare
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee	Frecvente
	Amețeli Tremor	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări oculare</i>	Vedere încețoșată (vezi pct. 4.4) Cataractă Glaucom	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări cardiace</i>	Palpitații	Frecvente

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Termenul preferat	Frecvența
	Angină pectorală Tahicardie Aritmii cardiace (fibrilație atrială, tahicardie supraventriculară și extrasistole)	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Disfonie Tuse	Frecvente
	Iritație faringiană Bronhospasm	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Greață	Frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Echimoze	Mai puțin frecvente
<i>Afecțiuni musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Spasme musculare	Frecvente
<i>Tulburări renale și urinare</i>	Infecții de tract urinar	Frecvente
	Retenție urinară	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Durere toracică	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pneumonie

KRONOS a fost un studiu cu durata de 24 de săptămâni la 1896 de pacienți cu BPOC moderat până la foarte sever (VEMS mediu post-bronhodilatator 50% din valoarea prezisă, deviație standard [DS] 14%), dintre care 26% prezentaseră o exacerbare BPOC în anul anterior intrării în studiu. Incidența evenimentelor confirmate de pneumonie raportate până la 24 de săptămâni a fost de 1,9% (12 pacienți) pentru Trixeo Aerosphere (n=639), 1,6% (10 pacienți) pentru fumarat de formoterol dihidrat/glicopiriniu (FOR/GLI) MDI 5/7,2 micrograme (n=625), 1,9% (6 pacienți) pentru fumarat de formoterol dihidrat/budesonidă (FOR/BUD) MDI 5/160 micrograme (n=314) și 1,3% (4 pacienți) pentru fumarat de formoterol dihidrat/budesonidă Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 micrograme (n=318) în regim deschis. În studiul KRONOS nu au fost cazuri letale de pneumonie cu Trixeo Aerosphere.

ETHOS a fost un studiu cu durata de 52 de săptămâni efectuat la 8529 de pacienți (populația din analiza de siguranță) cu BPOC moderat până la foarte sever și istoric de exacerbări moderate sau severe în ultimele 12 luni (VEMS mediu post-bronhodilatator la screening 43% din valoarea prezisă, DS 10%). Incidența evenimentelor confirmate de pneumonie a fost de 4,2% (90 pacienți) pentru Trixeo Aerosphere (n=2144), 3,5% (75 pacienți) pentru fumarat de formoterol dihidrat/glicopiriniu/budesonidă (FOR/GLI/BUD) MDI 5/7,2/80 micrograme (n=2124), 2,3% (48 pacienți) pentru FOR/GLI MDI 5/7,2 micrograme (n=2125) și 4,5% (96 pacienți) pentru FOR/BUD MDI 5/160 micrograme (n=2136). În studiul ETHOS, au fost cinci cazuri letale de pneumonie în timpul fazei de tratament din studiu (două cu FOR/GLI/BUD MDI 5/7,2/80, trei cu FOR/GLI MDI și niciunul cu Trixeo Aerosphere).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate determina semne și simptome excesive asociate acțiunii anticolinergice și/sau beta2-adrenergice; cele mai frecvente includ vedere încețoșată, xerostomie, greață, spasme musculare, tremor, cefalee, palpitații și hipertensiune arterială sistolică. Dacă se utilizează cronic în doze excesive, pot să apară efectele sistemice ale glucocorticoizilor.

Nu există niciun tratament specific în situația supradozajului cu acest medicament. În caz de supradozaj, trebuie aplicate măsurile suportive și pacientul trebuie monitorizat corespunzător, dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor respiratorii obstructive, adrenergice în combinație cu anticolinergice, inclusiv combinații triple cu corticosteroizi, cod ATC: R03AL11

Mecanism de acțiune

Trixeo Aerosphere conține budesonidă, un glucocorticosteroid, și două bronhodilatatoare: glicopiriniu, un antagonist muscarinic (anticolinergic) cu durată lungă de acțiune și formoterol, un agonist beta2-adrenergic cu durată lungă de acțiune.

Budesonida este un glucocorticosteroid care, în cazul administrării pe cale inhalatorie, are o acțiune antiinflamatorie rapidă (în câteva ore) la nivelul căilor respiratorii, dependentă de doză.

Glicopiriniu este un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune, care este denumit deseori anticolinergic. Țintele principale ale medicamentelor anticolinergice sunt receptorii muscarinici localizați în tractul respirator. La nivelul căilor respiratorii prezintă efecte farmacologice prin inhibarea receptorilor M3 din musculatura netedă, determinând bronhodilatație. Antagonismul este competitiv și reversibil. Prevenirea efectelor bronhoconstrictive induse de metilcolină și acetilcolină a fost dependentă de doză și a durat peste 12 ore.

Formoterol este un agonist selectiv beta2-adrenergic, care, în cazul administrării pe cale inhalatorie determină relaxarea rapidă și de lungă durată a musculaturii netede bronșice la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator este dependent de doză, cu debut la aproximativ 1-3 minute de la inhalare. Durata efectului este de cel puțin 12 ore după administrarea unei doze unice.

Eficacitate clinică

Eficacitatea și siguranța Trixeo Aerosphere a fost evaluată la pacienții cu BPOC moderat până la foarte sever în două studii randomizate, cu grupuri paralele, ETHOS și KRONOS. Ambele studii au fost multicentrice, cu protocol dublu-orb. Pacienții au fost simptomatici, cu scor la Testul de evaluare a BPOC (CAT) ≥ 10 în timpul tratamentului cu două sau mai multe terapii de întreținere administrate zilnic cel puțin 6 săptămâni înainte de screening.

ETHOS a fost un studiu cu durata de 52 de săptămâni (N=8588 pacienți randomizați, 60% bărbați, vârsta medie 65 de ani), care a comparat administrarea a două inhalații de două ori pe zi cu Trixeo Aerosphere, fumarat de formoterol dihidrat/glicopiriniu (FOR/GLI) MDI 5/7,2 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat/budesonidă (FOR/BUD) MDI 5/160 micrograme. Pacienții aveau BPOC moderat până la foarte sever (VEMS post-bronhodilatator $\geq 25\%$ până la $< 65\%$ din valoarea prezisă) și istoric cu una sau mai multe exacerbări BPOC moderate sau severe în anul anterior screening-ului.

Proporția de pacienți cu BPOC moderat până la foarte sever a fost de 29%, 61% și, respectiv, 11%. VEMS mediu inițial în toate grupurile a fost 1021-1066 ml, iar la screening, VEMS mediu post-bronhodilatator a fost 43% din valoarea prezisă și scorul mediu CAT a fost 19,6. Criteriul principal de evaluare al studiului ETHOS a fost rata exacerbarilor în BPOC moderat sau sever în tratamentul cu Trixeo Aerosphere în comparație cu FOR/GLI MDI și FOR/BUD MDI.

KRONOS a fost un studiu cu durata de 24 de săptămâni (N=1902 pacienți randomizați; 71% bărbați, vârstă medie 65 de ani), care a comparat administrarea de două inhalatii de două ori pe zi cu Trixeo Aerosphere, FOR/GLI MDI 5/7,2 micrograme, FOR/BUD MDI 5/160 micrograme și un braț comparator activ cu fumarat de formoterol dihidrat/budesonidă Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 micrograme în regim deschis. Pacienții aveau BPOC moderat până la foarte sever (VEMS post-bronhodilatator $\geq 25\%$ până la $< 80\%$ din valoarea prezisă). Proporția de pacienți cu BPOC moderat până la foarte sever a fost de 49%, 43% și, respectiv, 8%. VEMS mediu inițial în toate grupurile a fost 1050-1193 ml, iar la screening, VEMS mediu post-bronhodilatator a fost 50% din valoarea prezisă, peste 26% dintre pacienți au raportat istoric cu exacerbari BPOC moderate sau severe în ultimul an și scorul mediu CAT a fost 18,3. Studiul a avut o fază de extensie care a avut durata de la 28 de săptămâni, până la 52 de săptămâni de tratament, pentru un subgrup de pacienți. Criteriile principale de evaluare din studiul KRONOS au fost aria de sub curbă VEMS, de la 0-4 ore la pacienții tratați (VEMS ASC₀₋₄) pe o perioadă de 24 de săptămâni pentru Trixeo Aerosphere, în comparație cu FOR/BUD MDI și modificarea față de momentul inițial la pacienții tratați a valorii minime VEMS matinal pre-doză pe o perioadă de 24 de săptămâni pentru Trixeo Aerosphere, în comparație cu FOR/GLI MDI.

La intrarea în studiu, cele mai frecvent raportate tratamente BPOC în studiile ETHOS și KRONOS au fost CSI+BADLA+ACDLA (39% și, respectiv, 27%), CSI+BADLA (31% și, respectiv, 38%) și ACDLA+BADLA (14% și, respectiv, 20%).

Efectul asupra exacerbarilor

Exacerbari moderate sau severe:

În studiul ETHOS cu durata de 52 de săptămâni, Trixeo Aerosphere a redus semnificativ rata anuală a exacerbarilor moderate/severe la pacienții tratați cu 24% (ÎI 95%: 17-31; $p < 0,0001$) comparativ cu FOR/GLI MDI (rata; 1,08 comparativ cu 1,42 evenimente per pacient și an) și cu 13% (ÎI 95%: 5-21; $p = 0,0027$) comparativ cu FOR/BUD MDI (rata; 1,08 comparativ cu 1,24 evenimente per pacient și an).

Beneficiile observate asupra ratei anualizate a exacerbarilor BPOC moderate/severe pe o perioadă de 24 de săptămâni în studiul KRONOS au fost în general consistente cu cele observate în studiul ETHOS. Îmbunătățirea observată comparativ cu FOR/GLI MDI a fost semnificativă statistic; totuși îmbunătățirea observată comparativ cu FOR/BUD MDI și FOR/BUD TBH nu a atins semnificație statistică.

Exacerbari severe (care au determinat spitalizare sau deces):

În studiul ETHOS, Trixeo Aerosphere a redus numeric rata anuală a exacerbarilor severe la pacienții tratați cu 16% (ÎI 95% : -3-31; $p = 0,0944$) comparativ cu FOR/GLI MDI (rata; 0,13 comparativ cu 0,15 evenimente per pacient și an) și a redus semnificativ rata anuală a exacerbarilor severe la pacienții tratați cu 20% (ÎI 95% : 3-34; $p = 0,0221$) comparativ cu FOR/BUD MDI (rata; 0,13 comparativ cu 0,16 evenimente per pacient și an).

În ambele studii, beneficiile asupra exacerbarilor au fost observate la pacienți cu BPOC moderat, sever și foarte sever.

Efecte asupra funcției pulmonare

În studiile ETHOS și KRONOS, Trixeo Aerosphere a îmbunătățit funcția pulmonară în timpul tratamentului (VEMS) comparativ cu FOR/GLI MDI și FOR/BUD MDI (vezi Tabelul 2 pentru

ETHOS și Tabelul 3 pentru KRONOS). Efectul a fost susținut pe o perioadă de 24 de săptămâni în ambele studii și peste 52 de săptămâni în studiul ETHOS.

Tabelul 2: Analiza funcției pulmonare – ETHOS (substudiu privind spirometria)

	Trixeo Aerosphere (N=747)	FOR/GLI MDI (N=779)	FOR/BUD MDI (N=755)	Diferența între tratamente ÎÎ 95%	
				Trixeo Aerosphere comparativ cu FOR/GLI MDI	Trixeo Aerosphere comparativ cu FOR/BUD MDI
VEMS pre-doză (ml) timp de 24 de săptămâni, modificare medie LS față de momentul inițial (ES)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) p<0,0001	76 ml (58, 94) p<0,0001 [#]
ASC ₀₋₄ VEMS timp de 24 de săptămâni; modificare medie LS față de momentul inițial (ES)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p<0,0001 [#]	99 ml (82, 117) p<0,0001

valoarea p nu a fost ajustată pentru multiplicitate în planul de testare ierarhică

LS = cele mai mici pătrate, ES = eroarea standard, ÎÎ = interval de încredere, N = număr de pacienți din populația cu intenție-de-tratament

Tabelul 3: Analiza funcției pulmonare – KRONOS

	Trixeo Aero- sphere (N=639)	FOR/GLI MDI (N=625)	FOR/ BUD MDI (N=314)	FOR/ BUD TBH (N=318)	Diferența între tratamente ÎÎ 95%		
					Trixeo Aerosphere comparativ cu FOR/GLI MDI	Trixeo Aerosphere comparativ cu FOR/BUD MDI	Trixeo Aerosphere comparativ cu FOR/BUD TBH
VEMS pre-doză (ml) timp de 24 de săptămâni, modificare medie LS față de momentul inițial (ES)	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 [#]
ASC ₀₋₄ VEMS timp de 24 de săptămâni; modificare medie LS față de momentul inițial (ES)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6, 38) p=0,1448 [#]	104 ml (77, 131) p<0,0001	91 ml (64, 117) p<0,0001

valoarea p nu a fost ajustată pentru multiplicitate în planul de testare ierarhică

LS = cele mai mici pătrate, ES = eroarea standard, ÎÎ = interval de încredere, N = număr de pacienți din populația cu intenție-de-tratament

Ameliorarea simptomelor

În studiul ETHOS, scorul mediu de dispnee de la momentul inițial a variat între 5,8 și 5,9 în toate grupurile de tratament. Trixeo Aerosphere a ameliorat semnificativ dispneea (măsurată cu ajutorul scorului focal al Indicelui de tranziție a dispneei (TDI) la 24 de săptămâni) comparativ cu FOR/GLI MDI (0,40 unități; 95% ÎI: 0,24-0,55; $p < 0,0001$) și comparativ cu FOR/BUD MDI (0,31 unități; 95% ÎI: 0,15-0,46; $p < 0,0001$). Îmbunătățirile au fost menținute pe o perioadă de 52 de săptămâni. În studiul KRONOS, scorul mediu de dispnee de la momentul inițial a variat între 6,3 și 6,5 în toate grupurile de tratament. Trixeo Aerosphere a ameliorat semnificativ dispneea pe o perioadă de 24 de săptămâni, comparativ cu FOR/BUD TBH (0,46 unități; 95% ÎI: 0,16, 0,77; $p = 0,0031$). Îmbunătățirea observată comparativ cu FOR/GLI MDI și FOR/BUD MDI nu a atins semnificație statistică.

Calitatea vieții în legătură cu starea de sănătate

În studiul ETHOS, Trixeo Aerosphere a îmbunătățit semnificativ starea de sănătate specifică bolii (evaluată cu scorul total la Chestionarul Saint George privind simptomele respiratorii [SGRQ]) pe o perioadă de 24 de săptămâni, comparativ cu FOR/GLI MDI (îmbunătățire -1,62; ÎI 95% : -2,27, -0,97; $p < 0,0001$) și comparativ cu FOR/BUD MDI (îmbunătățire -1,38, ÎI 95% : -2,02, -0,73; $p < 0,0001$). Îmbunătățirile au fost menținute pe o perioadă de 52 de săptămâni. În studiul KRONOS, îmbunătățirea observată comparativ cu FOR/GLI MDI și FOR/BUD MDI și FOR/BUD TBH nu a atins semnificația statistic.

Utilizarea medicației la nevoie

În studiul ETHOS, Trixeo Aerosphere a redus semnificativ utilizarea medicației la nevoie în timpul tratamentului pe o perioadă de 24 de săptămâni, comparativ cu FOR/GLI MDI (diferența între tratamente -0,51 pufuri/zi; ÎI 95% : -0,68, -0,34; $p < 0,0001$) și FOR/BUD MDI (diferența între tratamente -0,37 pufuri/zi; ÎI 95% : -0,54, -0,20; $p < 0,0001$). Reducerile au fost menținute pe o perioadă de 52 de săptămâni. În studiul KRONOS, diferențele comparativ cu FOR/GLI MDI și FOR/BUD MDI și FOR/BUD TBH nu au fost semnificative statistic.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trixeo Aerosphere la toate subgrupele de copii și adolescenți în BPOC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea pe cale inhalatorie a combinației formoterol, glicopiriniu și budesonidă, farmacocinetica fiecărei componente a fost similară celei observate atunci când fiecare substanță activă a fost administrată separat.

Efectul unui dispozitiv de tip spacer

Utilizarea acestui medicament cu dispozitivul de tip *spacer* Aerochamber Plus Flow-Vu la voluntari sănătoși a crescut expunerea sistemică totală (măsurată ca ASC_{0-t}) la budesonidă și glicopiriniu cu 33% și, respectiv, 55%, în timp ce expunerea la formoterol a fost nemodificată. La pacienții cu tehnică inhalatorie bună, expunerea sistemică nu a fost crescută prin utilizarea unui dispozitiv de tip *spacer*.

Absorbție

Budesonidă

După administrarea pe cale inhalatorie a acestui medicament la pacienții cu BPOC, C_{max} pentru budesonidă a fost observată în 20-40 de minute. Starea de echilibru este atinsă după aproximativ 1 zi de administrare repetată a acestui medicament, iar amplitudinea expunerii este de aproximativ 1,3 ori mai mare decât după prima doză.

Glicopironi

După administrarea pe cale inhalatorie a acestui medicament la pacienții cu BPOC, C_{max} pentru glicopironi a fost observată la 6 minute. Starea de echilibru este atinsă după aproximativ 3 zile de administrare repetată a acestui medicament, iar amplitudinea expunerii este de aproximativ 1,8 ori mai mare decât după prima doză.

Formoterol

După administrarea pe cale inhalatorie a acestui medicament la pacienții cu BPOC, C_{max} pentru formoterol a fost observată la 40-60 de minute. Starea de echilibru este atinsă după aproximativ 2 zile de administrare repetată a acestui medicament, iar amplitudinea expunerii este de aproximativ 1,4 ori mai mare decât după prima doză.

Distribuție

Budesonidă

Volumul aparent estimat de distribuție pentru budesonidă la starea de echilibru este 1200 litri, conform analizei de farmacocinetică populațională. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 90% pentru budesonidă.

Glicopironi

Volumul aparent estimat de distribuție pentru glicopironi la starea de echilibru este 5500 litri, conform analizei de farmacocinetică populațională. În intervalul de concentrații 2-500 nmol/l, legarea glicopironiului de proteinele plasmatice a variat între 43% și 54%.

Formoterol

Volumul aparent estimat de distribuție pentru formoterol la starea de echilibru este 2400 litri, conform analizei de farmacocinetică populațională. În intervalul de concentrații 10-500 nmol/l, legarea formoterolului de proteinele plasmatice a variat între 46% și 58%.

Metabolizare

Budesonidă

Budesonida parcurge un amplu proces (de aproximativ 90%) de metabolizare la nivelul primului pasaj hepatic, rezultând metaboliți cu activitate glucocorticoidă mică. Activitatea glucocorticoidă a metaboliților principali, 6-beta-hidroxi-budesonidă și 16-alfa-hidroxiprednisolon, reprezintă mai puțin de 1% din cea a budesonidei.

Glicopironi

Pe baza datelor din literatură și a unui studiu *in vitro* asupra hepatocitelor de la om, metabolizarea joacă un rol minor în procesul general de eliminare a glicopironiului. S-a observat că CYP2D6 reprezintă enzimele principale implicate în metabolizarea glicopironiului.

Formoterol

Calea principală de metabolizare a formoterolului este prin glucuronoconjugare directă și O-demetilare, urmată de conjugarea și formarea metaboliților inactivi. Căile secundare de metabolizare includ deformilarea și conjugarea cu sulfat. CYP2D6 și CYP2C au fost identificate ca fiind principal responsabil pentru O-demetilare.

Eliminare

Budesonidă

Budesonida este eliminată prin metabolizare, catalizată în principal de către enzima CYP3A4. Metaboliții budesonidei sunt eliminați prin urină ca atare sau sub formă conjugată. În urină au fost detectate numai cantități neglijabile de budesonidă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru budesonidă, conform analizei de farmacocinetică populațională, a fost de 5 ore.

Glicopironiu

După administrarea i.v. a unei doze de 0,2 mg de glicopironiu marcat radioactiv, 85% din doză a fost recuperată în urină la 48 de ore după administrare și au fost recuperate urme de radioactivitate și la nivel biliar. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru glicopironiu, conform analizei de farmacocinetică populațională, a fost de 15 ore.

Formoterol

Eliminarea formoterolului a fost studiată la șase voluntari sănătoși după administrarea simultană de formoterol marcat radioactiv pe cale orală și intravenoasă. În acel studiu, 62% din radioactivitatea asociată medicamentului a fost eliminată în urină, iar 24% a fost eliminată în materiile fecale. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru formoterol, conform analizei de farmacocinetică populațională, a fost de 10 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex, rasă/etnie și greutate

Nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcție de efectul vârstei, sexului sau greutății asupra parametrilor farmacocineticii budesonidei, glicopironiului și formoterolului. Nu au fost diferențe majore în ceea ce privește expunerea sistemică totală (ASC) pentru toate componentele între voluntarii sănătoși japonezi, chinezi sau caucazieni vestici. Sunt disponibile date farmacocinetice insuficiente pentru alte etnii sau rase.

Insuficiență hepatică

Nu au fost realizate studii farmacocinetice cu acest medicament la pacienți cu insuficiență hepatică. Totuși, având în vedere că atât budesonida, cât și formoterolul sunt eliminate în principal prin metabolizare hepatică, o creștere a expunerii poate fi anticipată la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Glicopironiu este eliminat din circulația sistemică în principal prin excreție renală, astfel, se anticipează ca insuficiența hepatică să nu afecteze expunerea sistemică.

Insuficiență renală

Nu au fost realizate studii care să evalueze efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii budesonidei, glicopironiului sau formoterolului.

Efectul insuficienței renale asupra expunerii la budesonidă, glicopironiu și formoterol pe o perioadă de până la 24 de săptămâni a fost evaluat în analize de farmacocinetică populațională. Rata filtrării glomerulare estimate (RFG_e) a variat între 31 și 192 ml/min, un interval corespunzător pentru insuficiență renală moderată până la fără insuficiență renală. Simularea expunerii sistemice (ASC₀₋₁₂) la pacienții cu BPOC și insuficiență renală moderată (RFG_e 45 ml/min) indică o creștere de aproximativ 68% pentru glicopironiu, comparativ cu pacienții cu BPOC și funcție renală normală (RFG_e >90 ml/min). Expunerea la budesonidă sau formoterol nu a fost influențată de funcția renală. La pacienții cu BPOC care prezintă atât greutate corporală redusă, cât și afectare moderată-severă a funcției renale, expunerea sistemică la glicopironiu poate crește de aproximativ două ori.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Nu au fost realizate studii cu asocierea budesonidă, glicopironiu și formoterol în ceea ce privește genotoxicitatea, potențialul carcinogen și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

În studiile privind efectele asupra funcției de reproducere efectuate la animale s-a dovedit că, corticosteroizii, cum este budesonida, induc malformații congenitale (palatoschizis, malformații

scheletice). Cu toate acestea, aceste rezultate din studii experimentale la animale nu par a avea relevanță la om în cazul administrării în dozele recomandate (vezi pct. 4.6). Budesonida nu a determinat niciun risc tumorigen la șoareci. La șobolani a fost observată creșterea incidenței tumorilor hepatocelulare, care a fost considerată un efect de clasă la șobolani după expunerea pe termen lung la corticosteroizi.

Studiile privind efectele formoterolului asupra funcției de reproducere efectuate la animale au evidențiat reducerea fertilității într-o oarecare măsură la șobolani masculi în cazul expunerii sistemice crescute, pierderi ale produsului de implantare, precum și o rată redusă a supraviețuirii precoce postnatale și scăderea greutateii la naștere, în cazul unor expuneri considerabil mai mari decât cele realizate în practica clinică. A fost observată creșterea ușoară a incidenței leiomiomelor uterine la femelele de șobolan și șoarece tratate cu formoterol, un efect considerat de clasă la rozătoare după expunerea pe termen lung la doze crescute de agoniști beta2-adrenergici.

Studiile cu glicopiriniu asupra funcției de reproducere efectuate la animale au arătat reducerea greutateii fetoșilor de șobolan și iepure, precum și reducerea creșterii în greutate la puii de șobolan înainte de înțărare, la expunere sistemică considerabil mai mare decât cea obținută în utilizarea clinică. Nu au fost observate dovezi de carcinogenicitate la șobolani și șoareci.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Norfluran
1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfocolină
Clorură de calciu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschiderea plicului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se expune la temperaturi peste 50°C. A nu se perfora flaconul presurizat. A se păstra într-un loc uscat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Trixeo Aerosphere este un inhalator presurizat cu doze măsurate compus dintr-un recipient captușit cu aluminiu, un element de acționare din plastic de culoare galbenă și o piesă bucală de culoare albă cu un capac gri de protecție împotriva prafului și un indicator de doză. Fiecare inhalator este ambalat individual într-o folie termosudată care conține un plic cu o substanță desicantă, totul fiind ambalat într-o cutie.

Mărime de ambalaj de 1 flacon cu 120 doze.

Ambalaje multiple cu 360 (3 flacoane a câte 120) doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Flaconul presurizat nu trebuie spart, perforat sau ars, chiar dacă pare gol.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1498/002 120 doze
EU/1/20/1498/003 360 doze (3 ambalaje a câte 120)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 decembrie 2020

10. DATA REVIZURII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII SAU CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de scădere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – INHALATOR UNIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 micrograme suspensie de inhalat presurizată
fumarat de formoterol dihidrat/glicopiriniu/budesonidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare doză eliberată conține fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme, bromură de glicopiriniu 9 micrograme echivalent cu glicopiriniu 7,2 micrograme și budesonidă 160 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină și clorură de calciu.
Conține gaze fluorurate cu efect de seră.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie de inhalat presurizată.
120 doze (1 inhalator)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare inhalatorie
Deschideți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschiderea plicului

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se expune la temperaturi peste 50°C.
A nu se perfora flaconul presurizat.
A se păstra într-un loc uscat.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1498/002 120 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

trixeo aerosphere

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ SECUNDAR EXTERIOR, AMBALAJ MULTIPLU – INCLUSIV CHENAR ALBASTRU****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 micrograme suspensie de inhalat presurizată
fumarat de formoterol dihidrat/glicopiriniu/budesonidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare doză eliberată conține fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme, bromură de glicopiriniu 9 micrograme echivalent cu glicopiriniu 7,2 micrograme și budesonidă 160 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină și clorură de calciu.
Conține gaze fluorurate cu efect de seră.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie de inhalat presurizată.

Ambalaj multiplu: 360 doze (3 ambalaje a câte 120)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare inhalatorie

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschiderea plicului

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A nu se expune la temperaturi peste 50°C.
A nu se perfora flaconul presurizat.
A se păstra într-un loc uscat.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1498/003 360 doze (3 ambalaje a câte 120)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

trixeo aerosphere

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ SECUNDAR INTERIOR, COMPONENT AL UNUI AMBALAJ MULTIPLU
(FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 micrograme suspensie de inhalat presurizată
fumarat de formoterol dihidrat/glicopiriniu/budesonidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare doză eliberată conține fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme, bromură de glicopiriniu 9 micrograme echivalent cu glicopiriniu 7,2 micrograme și budesonidă 160 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină și clorură de calciu.
Conține gaze fluorurate cu efect de seră.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie de inhalat presurizată.

120 doze (1 inhalator). Component al unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializat separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare inhalatorie
Deschideți aici

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschiderea plicului

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A nu se expune la temperaturi peste 50°C.
A nu se perfora flaconul presurizat.
A se păstra într-un loc uscat.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/20/1498/003 360 doze (3 ambalaje a câte 120)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

trixeo aerosphere

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

PLIC DIN FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 micrograme suspensie de inhalat presurizată
fumarat de formoterol dihidrat/glicopironiu/budesonidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

AstraZeneca

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza în decurs de 3 luni de la deschiderea plicului

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare inhalatorie
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se agita bine înainte de utilizare.
A nu se înghiți agentul desicant.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA INHALATORULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mcg inhalatie presurizată
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide
Administrare inhalatorie

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. CONȚINUTUL ÎN FUNCȚIE DE GREUTATE, VOLUM SAU UNITATE

120 doze

6. ALTE INFORMAȚII

AstraZeneca

Deschis la data:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI PRESURIZAT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mcg inhalatie presurizată
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide
Administrare inhalatorie

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL ÎN FUNCȚIE DE GREUTATE, VOLUM SAU UNITATE

120 doze

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Trixeo Aerosphere 5 micrograme/7,2 micrograme/160 micrograme suspensie de inhalat presurizată

fumarat de formoterol dihidrat/glicopiriniu/budesonidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Trixeo Aerosphere și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Trixeo Aerosphere
3. Cum să utilizați Trixeo Aerosphere
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trixeo Aerosphere
6. Conținutul ambalajului și alte informații
Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Trixeo Aerosphere și pentru ce se utilizează

Trixeo Aerosphere conține trei substanțe active denumite: fumarat de formoterol dihidrat, glicopiriniu și budesonidă.

- Fumaratul de formoterol dihidrat și glicopirioniul aparțin unui grup de medicamente denumite ‘bronhodilatatoare’. Acestea acționează în moduri diferite pentru a preveni contracția mușchilor de la nivelul căilor respiratorii, ceea ce face ca aerul să intre și să iasă mai ușor din plămâni.
- Budesonida aparține unui grup de medicamente denumite ‘corticosteroizi’. Acestea acționează prin reducerea inflamației din plămânii dumneavoastră.

Trixeo Aerosphere este un inhalator utilizat la pacienții adulți cu o afecțiune pulmonară denumită ‘boală pulmonară obstructivă cronică’ (sau ‘BPOC’), o boală de lungă durată care afectează căile respiratorii.

Trixeo Aerosphere este utilizat pentru a face respirația mai ușoară și pentru a ameliora simptomele din BPOC, precum dificultate la respirație, respirație suierătoare și tuse. De asemenea, Trixeo Aerosphere poate preveni episoadele acute (exacerbările) din BPOC.

Trixeo Aerosphere furnizează substanțele active în plămâni, odată cu inspirul. Utilizarea acestui medicament de două ori pe zi, în mod regulat, vă va ajuta să reduceți efectele BPOC asupra vieții dumneavoastră de zi cu zi.

2. Ce trebuie să știți înainte de a utiliza Trixeo Aerosphere

Nu utilizați Trixeo Aerosphere

- dacă sunteți alergic la fumarat de formoterol dihidrat, glicopiriniu, budesonidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Trixeo Aerosphere este utilizat ca tratament de întreținere pe termen lung în BPOC. **Nu utilizați acest medicament pentru tratarea unui episod brusc de dificultate la respirație sau respirație șuierătoare.**

Dificultăți la respirație apărute brusc

Dacă apar senzație de apăsare în piept, tuse, respirație șuierătoare sau dificultăți la respirație imediat după utilizarea Trixeo Aerosphere, **încetați să-l utilizați și contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră** (pentru informații suplimentare, vezi ‘Reacții adverse severe’ la începutul punctului 4).

Dacă dificultățile la respirație, senzația de apăsare în piept, respirația șuierătoare sau tusea se înrăutățesc în timpul utilizării Trixeo Aerosphere, trebuie să continuați să utilizați Trixeo Aerosphere, dar trebuie să îl contactați pe medicul dumneavoastră cât se poate de repede, deoarece puteți avea nevoie de un tratament suplimentar.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Trixeo Aerosphere dacă:

- aveți tensiune arterială mare sau probleme cu inima
- aveți diabet
- aveți o infecție pulmonară
- aveți afecțiuni ale glandei tiroide
- aveți valori mici ale potasiului în sânge
- aveți afecțiuni ale prostatei sau orice fel de probleme la urinare
- aveți o afecțiune la nivelul ochilor numită ‘glaucom cu unghi închis’
- aveți afecțiuni ale rinichilor sau ficatului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Trixeo Aerosphere nu a fost studiat la copii și adolescenți. Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Trixeo Aerosphere împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obținute fără o prescripție medicală, precum și medicamente pe bază de plante. Acest lucru este necesar deoarece Trixeo Aerosphere poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, anumite medicamente pot afecta modul în care acționează Trixeo Aerosphere sau pot face mai probabilă situația în care prezentați reacții adverse.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați oricare din următoarele medicamente:

- medicamente denumite beta-blocante (cum sunt atenolol sau propranolol), care pot fi utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau probleme ale inimii sau pentru tratamentul glaucomului (cum este timolol)
- medicamente care sunt utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice – cum sunt ketoconazol sau itraconazol
- medicamente care sunt utilizate pentru tratamentul infecției HIV – cum sunt ritonavir sau cobicistat
- medicamente pentru reducerea cantității de potasiu din sânge, cum sunt:
 - corticosteroizi administrați pe cale orală (cum este prednisolon),
 - diuretice - medicamente care cresc producerea de urină (cum sunt furosemid sau hidroclorotiazidă), care pot fi utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari,
 - unele medicamente utilizate pentru tratamentul unor afecțiuni respiratorii (cum este teofilina) – numite ‘metilxantine’,

- orice medicament care acționează în același mod ca Trixeo Aerosphere – cum sunt tiotropiu, ipratropiu, aclidiniu, umeclidiniu sau salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol sau indacaterol. Nu utilizați Trixeo Aerosphere dacă utilizați deja aceste medicamente.
- medicamente care sunt utilizate pentru tratamentul tulburărilor de ritm al inimii – cum este amiodaronă
- medicamente care pot modifica o anumită activitate electrică a inimii (numită ‘interval QT’) – cum sunt medicamente pentru:
 - depresie (cum sunt inhibitorii de monoamin-oxidază sau antidepresivele triciclice),
 - infecții bacteriene (cum sunt eritromicină, claritromicină sau telitromicină),
 - reacții alergice (anti-histaminice).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă și în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de utilizarea Trixeo Aerosphere.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Nu utilizați Trixeo Aerosphere dacă sunteți gravidă decât dacă medicul dumneavoastră vă spune că puteți să utilizați medicamentul.

Nu utilizați acest medicament dacă alăptați decât dacă medicul dumneavoastră vă spune că puteți să utilizați medicamentul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca acest medicament să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, amețelile reprezintă o reacție adversă mai puțin frecventă, care trebuie luată în considerare la conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

3. Cum să utilizați Trixeo Aerosphere

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât să utilizați

Doza recomandată este de două pufuri, de două ori pe zi – două pufuri dimineața și două pufuri seara.

Este important să utilizați Trixeo Aerosphere în fiecare zi – chiar și atunci când nu aveți simptome de BPOC.

Rețineți: Clătiți întotdeauna gura cu apă după ce utilizați Trixeo Aerosphere. Acest lucru este necesar pentru a îndepărta orice urmă de medicament rămas în gură. Scurpați această apă - nu înghițiți.

Cum să utilizați

Trixeo Aerosphere este pentru utilizare inhalatorie.

Vă rugăm să citiți ‘Instrucțiunile pentru utilizare’ de la finalul acestui prospect. Dacă nu sunteți sigur cum să utilizați Trixeo Aerosphere, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Utilizarea Trixeo Aerosphere cu un dispozitiv de tip spacer

Este posibil să vi se pară dificil să respirați și să apăsați inhalatorul în același timp. Dacă se întâmplă așa, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. V-ar putea ajuta să utilizați un ‘spacer’ cu inhalatorul dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult Trixeo Aerosphere decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Trixeo Aerosphere decât trebuie, discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Ați putea avea nevoie de asistență medicală. Ați putea observa că

inima vă bate mai repede decât de obicei, vă simțiți slăbit, aveți probleme de vedere, aveți senzație de gură uscată, durere de cap sau o senzație de rău (greață).

Dacă uitați să utilizați Trixeo Aerosphere

Nu luați o doză dublă pentru a înlocui doza uitată. Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o cât mai repede după ce vă amintiți.

Cu toate acestea, dacă este aproape ora de administrare a dozei următoare, nu luați doza uitată. Nu vă administrați mai mult de două pufuri de două ori în aceeași zi.

Dacă încetați să luați Trixeo Aerosphere

Acest medicament este pentru utilizare pe termen lung. Utilizați acest medicament cât timp vă spune medicul dumneavoastră. Va fi eficient cât timp îl folosiți.

Nu opriți utilizarea decât dacă medicul dumneavoastră vă indică acest lucru – chiar dacă vă simțiți mai bine – deoarece simptomele dumneavoastră ar putea să se agraveze. Dacă doriți să opriți tratamentul, discutați întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot să apară în cazul utilizării acestui medicament:

Reacții adverse grave

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

Dificultăți imediate la respirație:

- dacă apar dificultăți la respirație imediat după utilizarea Trixeo Aerosphere, precum senzație de apăsare în piept, tuse, respirație șuierătoare, **încetați să utilizați acest medicament și contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.**

Reacții alergice:

- umflare a feței, în special în jurul gurii (umflarea limbii sau a gâtului poate face înghițirea dificilă)
- erupții pe piele, urticarie însoțite de dificultăți la respirație
- o senzație bruscă de leșin.

Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice care poate deveni gravă. Opriți utilizarea acestui medicament și solicitați imediat ajutor medical dacă observați reacțiile adverse grave de mai sus.

Alte reacții adverse

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- depozite albicioase în interiorul gurii (o infecție fungică). Clătirea gurii cu apă imediat după ce utilizați Trixeo Aerosphere poate ajuta la prevenirea acesteia.
- senzație de anxietate
- tulburări de somn
- senzație de rău (greață)
- durere de cap
- tuse sau răgușeală
- crampe musculare
- senzație de bătăi anormale ale inimii (palpitații)

- valori crescute ale glucozei în sânge (observate la analize)
- urinări dureroase și frecvente (pot fi semne ale unei infecții urinare)
- pneumonie (infecție a plămânilor).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți vreunul dintre următoarele simptome în timpul utilizării Trixeo Aerosphere, deoarece acestea pot fi simptome ale unei infecții pulmonare:

- febră sau frisoane,
- producere crescută de mucus, modificare a culorii mucusului,
- tuse accentuată sau dificultăți la respirație crescute.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- frisoane, tremor sau senzație de amețeală
- senzație de gură uscată sau iritare ușoară în gât
- vânatăi
- senzație de neliniște, nervozitate sau agitație
- depresie
- bătăi rapide ale inimii sau bătăi neregulate ale inimii
- durere în piept sau senzație de apăsare în piept (angină pectorală)

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- modificări de comportament
- un efect asupra glandelor suprarenale

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile):

- vedere încețoșată
- opacifiere a lentilei din interiorul ochiului (semne de cataractă)
- presiune crescută la nivelul ochilor (glaucom)
- umflare a feței, în special în jurul gurii (umflarea limbii sau gâtului poate face înghițirea dificilă)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Trixeo Aerosphere

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Trixeo Aerosphere după data de expirare înscrisă pe cutie, folie și flacon presurizat după 'EXP'. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

După deschiderea foliei, inhalatorul trebuie utilizat în decurs de 3 luni.

Păstrați inhalatorul în interiorul foliei închise – scoateți inhalatorul din folia sigilată numai imediat înainte de prima utilizare. În ziua în care folia este deschisă, scrieți data pe eticheta inhalatorului în spațiul respectiv.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra într-un loc uscat.

Pentru cele mai bune rezultate, inhalatorul trebuie să fie la temperatura camerei înainte de utilizare.

Nu spargeți, nu perforați și nu ardeți flaconul presurizat, chiar și atunci când acesta pare gol. Nu utilizați și nu păstrați inhalatorul aproape de surse de căldură sau foc deschis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Trixeo Aerosphere

Substanțele active sunt fumarat de formoterol dihidrat, glicopiriniu și budesonidă.

Fiecare inhalatie furnizează o doză eliberată (doza eliberată prin piesa bucală) care conține fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme, bromură de glicopiriniu 9 micrograme echivalent cu glicopiriniu 7,2 micrograme și budesonidă 160 micrograme.

Celelalte componente sunt norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfocolină și clorură de calciu.

Acest medicament conține gaze fluorurate cu efect de seră. Fiecare inhalator conține 10,6 g norfluran (HFC-134a) corespunzător la 0,015 tone de echivalent CO₂ (potențial de încălzire globală PÎG = 1430).

Cum arată Trixeo Aerosphere și conținutul ambalajului

Trixeo Aerosphere este o suspensie de inhalat presurizată.

Trixeo Aerosphere este disponibil într-un flacon cu un indicator de doze, ambalat împreună cu un dispozitiv de acționare din plastic de culoare galbenă și o piesă bucală de culoare albă. Piesa bucală este acoperită cu un capac gri de protecție, care poate fi îndepărtat.

Trixeo Aerosphere este ambalat într-o folie termosudată care conține un plic cu o substanță desicantă, totul fiind ambalat într-o cutie.

Fiecare inhalator conține 120 de pufuri. În plus, sunt disponibile ambalaje multiple care conțin 3 flacoane presurizate cu câte 120 de pufuri fiecare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Citiți înainte de utilizarea inhalatorului

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

TRIXEO AEROSPHERE

(fumarat de formoterol dihidrat, glicopiriniu și budesonidă)

Suspensie de inhalat presurizată

Pentru administrare inhalatorie

Vă rugăm să citiți cu atenție aceste instrucțiuni.

Trixeo Aerosphere (denumit „inhalator” în acest prospect) poate fi diferit față de inhalatoarele pe care le-ați utilizat anterior.

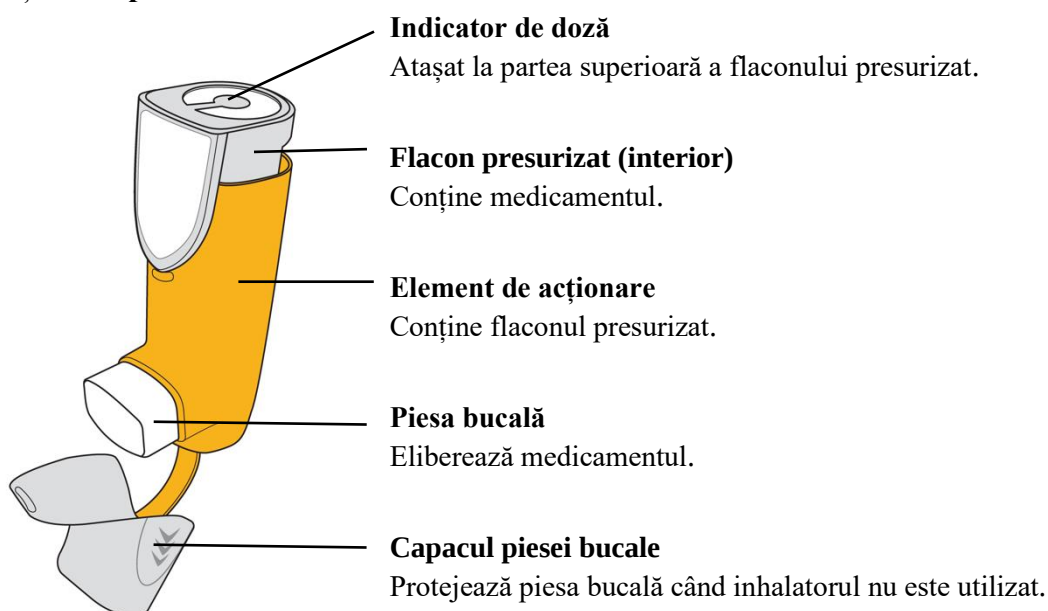
Informații importante

- **Numai pentru administrare inhalatorie**
- **Pregătiți inhalatorul pentru prima utilizare prin amorsarea acestuia**
- **Curățați elementul de acționare de culoare galbenă în fiecare săptămână**
- **Utilizați 2 pufuri de medicament dimineața și 2 pufuri de medicament seara**

Cum păstrați inhalatorul

- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra într-un loc uscat
- **A nu se păstra într-un mediu umed, cum ar fi în baie**
- Nu lăsați inhalatorul și alte medicamente la vederea și îndemâna copiilor

Părțile componente ale inhalatorului dumneavoastră



Citirea indicatorului de doză

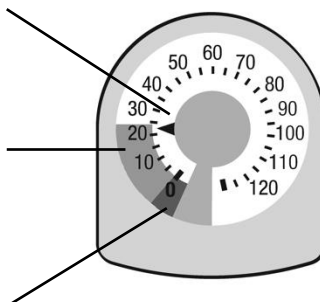
- ① Indicatorul de doză va număra descrescător cu 1 unitate de fiecare dată când eliberați 1 puf de medicament.

Săgeată

Indică numărul de pufuri rămase

Zona galbenă

Este timpul pentru un inhalator nou când săgeata se află în zona de culoare galbenă



Zona roșie

Aruncați inhalatorul când săgeata indică 0 în zona de culoare roșie

- ① Nu încercați să utilizați inhalatorul când săgeata indică 0, deoarece nu veți primi o doză completă.

Utilizarea unui nou inhalator

- Este timpul pentru înlocuirea cu un inhalator nou când săgeata indicatorului de doză se află în zona de culoare galbenă.

Aruncarea inhalatorului

Aruncați inhalatorul în conformitate cu reglementările locale când:

- indicatorul de doză arată 0
- sau
- au trecut 3 luni de la scoaterea inhalatorului din folia termosudată

Nu reutilizați și nu utilizați elementul de acționare cu flacoane de medicament de la alte inhalatoare.

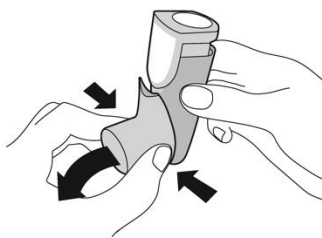
Nu găuriți și nu aruncați flaconul în foc sau în incinerator.

ÎNAINTE DE PRIMA UTILIZARE – Acționați inhalatorul de 4 ori înainte de prima utilizare

- Înainte de a utiliza inhalatorul dumneavoastră pentru prima dată, acționați-l pentru a elibera cantitatea corespunzătoare de medicament atunci când îl utilizați.

Amorsare 1

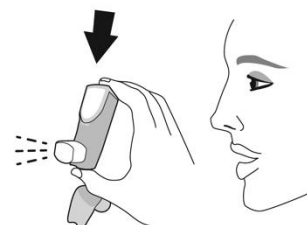
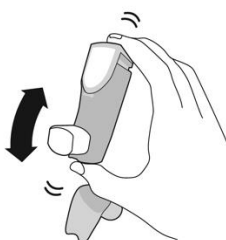
Înlăturați capacul piesei bucale.



Amorsare 2

Agitați bine inhalatorul și eliberați în aer **1 puf-test de medicament** mai departe de fața dumneavoastră. Repetați, eliberând în total **4 pufuri-test**, agitând înainte de fiecare puf-test.

**În total agitați și eliberați
x4 pufuri-test**



① Sunt furnizate pufuri suplimentare pentru amorsare. **Nu săriți peste amorsare.**

① Repetarea amorsării inhalatorului:

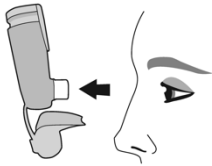
- după clătirea elementului de acționare
- dacă este scăpat
- dacă nu a fost utilizat timp de 7 zile

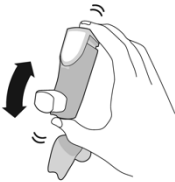
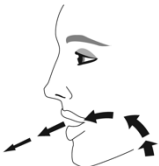
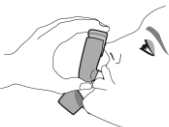
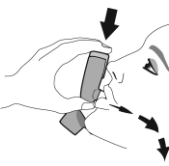
Pentru repetarea amorsării, eliberați **2 pufuri-test**, agitând înainte de fiecare puf-test.

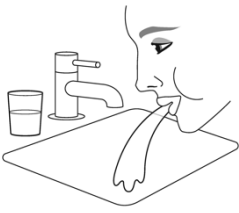
**În total agitați și
eliberați x2 pufuri-test**

UTILIZAREA ZILNICĂ, dimineața și seara – Administrarea inhalatorie a medicamentului dumneavoastră

- Doza zilnică: 2 pufuri dimineața și 2 pufuri seara.
- Clătiți gura cu apă după cele 2 pufuri pentru a preveni infecția fungică.

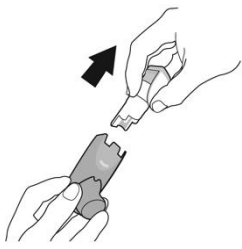
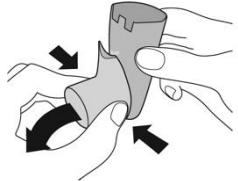
Pasul 1	
Îndepărtați capacul piesei bucale. Verificați dacă piesa bucală conține obiecte străine și înlăturați-le înainte de utilizare	
	

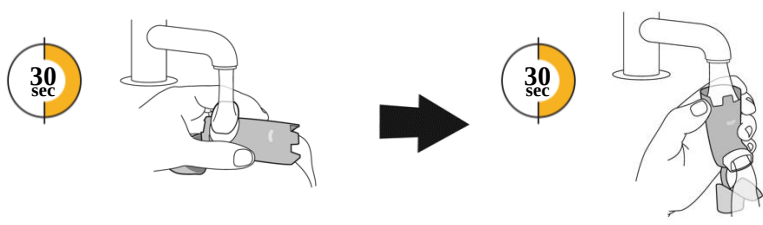
Pasul 2				
Agitați bine inhalatorul înainte de fiecare puf.	Expirați pe gură cât mai profund posibil.	Plasați piesa bucală în gură și închideți buzele în jurul piesei bucale. Înclinați-vă capul pe spate, ținând limba sub piesa bucală.	Începeți să inspirați adânc și ușor în timp ce eliberați 1 puf . Continuați să inspirați cât puteți de mult.	Țineți-vă respirația cât puteți de mult, până la 10 secunde .
				

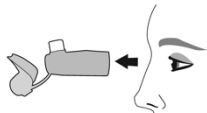
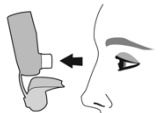
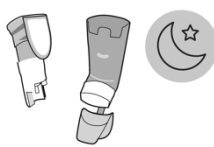
Pasul 3	Pasul 4	Pasul 5
	Puneți la loc capacul piesei bucale. 	Clătiți gura cu apă. Scurpați această apă. Nu înghițiți. 

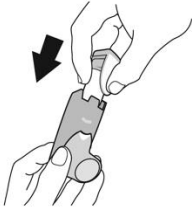
CURĂȚARE SĂPTĂMÂNALĂ – Curățați elementul de acționare o dată pe săptămână

- Curățați elementul de acționare de culoare galbenă săptămânal astfel încât medicamentul să nu se acumuleze și să blocheze eliminarea prin piesa bucală.
- Nu lăsați flaconul presurizat să se ude.
- Repetați amorsarea după curățare.

Curățare 1	Curățare 2
Scoateți flaconul presurizat și așezați-l deoparte. Nu udați flaconul presurizat. 	Scoateți capacul piesei bucale. 

Curățare 3	Curățare 4
Lăsați apa caldă să curgă prin piesa bucală timp de 30 de secunde și apoi prin partea superioară a elementului de acționare timp de 30 de secunde. Curățați timp de 60 de secunde în total. 	Înlăturați cât de multă apă puteți prin agitare.  Nu uscați cu ajutorul unui prosop sau șervețel.

Curățare 5	Curățare 6
Verificați dacă în elementul de acționare și piesa bucală s-a acumulat medicament. Dacă există acumulări de medicament, repetați pașii Curățare 3 până la 5.  	Lăsați să se usuce la aer, de preferat peste noapte. Nu puneți flaconul presurizat înapoi în elementul de acționare dacă este încă umed. 

Curățare 7	Curățare 8
Când este uscat, mai întâi așezați la loc capacul piesei bucale și apoi introduceți flaconul presurizat în elementul de acționare prin apăsare ușoară. 	Repetăți pașii de amorsare, eliberând 2 pufuri-test, agitând înainte de fiecare puf-test. În total agitați și eliberați x2 pufuri-test