

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trixeo Aerosphere 5 mikrogram/7,2 mikrogram/160 mikrogram, inhalationsspray, suspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enskild aktivering (levererad dos, ur munstycket) innehåller 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*), 9 mikrogram glykopyrtroniumbromid som är ekvivalent med 7,2 mikrogram glykopyrtronium (*glycopyrronium*) och 160 mikrogram budesonid (*budesonidum*).

Det motsvarar en uppmätt dos på 5,3 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9,6 mikrogram glykopyrtroniumbromid som är ekvivalent med 7,7 mikrogram glykopyrtronium och 170 mikrogram budesonid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, suspension.

Vit suspension.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Trixeo Aerosphere är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med måttlig till svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som inte är adekvat behandlade med en kombination av en inhalerad kortikosteroid och en långverkande  $\beta_2$ -agonist eller en kombination av en långverkande  $\beta_2$ -agonist och en långverkande muskarinantagonist (för effekter på symtomkontroll och prevention av exacerbationer, se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade och maximala dosen är två inhalationer två gånger dagligen (två inhalationer på morgonen och två inhalationer på kvällen).

Om en dos glöms bort bör den tas så snart som möjligt och nästa dos bör tas vid den vanliga tidpunkten. Dubbel dos ska inte tas för att kompensera för den glömda dosen.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Detta läkemedel kan användas med den rekommenderade dosen hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Det kan också användas med den rekommenderade dosen hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller dialyskrävande terminal njursvikt, endast om den förväntade nyttan uppväger den möjliga risken (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Detta läkemedel kan användas med den rekommenderade dosen hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det kan också användas med den rekommenderade dosen hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion endast om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av detta läkemedel hos barn och ungdomar (under 18 år) för indikationen KOL.

### Administreringsätt

Användning för inhalation.

### *Användarinstruktioner*

För att säkerställa korrekt administrering av läkemedlet bör en läkare eller annan sjukvårdspersonal visa patienten hur man använder inhalatorn korrekt, samt regelbundet kontrollera att patientens inhalationsteknik är adekvat. Patienten bör rådas att läsa bipacksedeln noggrant och följa bruksanvisningen som anges i bipacksedeln.

**Observera:** Det är viktigt att instruera patienten om att:

- Inte använda inhalatorn om torkmedlet inuti foliepåsen har läckt ut ur sin påse. För bästa resultat bör inhalatorn vara rumstempererad före användandet.
- Förbereda inhalatorn genom att skaka den och spruta ut fyra puffar i luften (s.k. priming) innan den används för första gången, eller spruta ut två puffar i luften när inhalatorn inte använts på sju dagar, efter rengöring varje vecka eller om den har tappats i golvet.
- Skölja munnen med vatten efter inhalation av dosen för att minska risken för orofaryngeal candidainfektion. Svälj ej.

Vid aktivering av Trixeo Aerosphere frigörs en puff av suspensionen från behållaren. När patienten andas in genom munstycket samtidigt som inhalatorn aktiveras, följer substansen med den inandade luften ner i luftvägarna.

Patienter som har problem med att koordinera aktiveringen av läkemedlet med inandningen kan använda Trixeo Aerosphere tillsammans med en spacer för att försäkra sig om korrekt administrering av läkemedlet. Trixeo Aerosphere kan användas med olika spacers t.ex. Aerochamber Plus Flow-Vu (se avsnitt 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Ej för akut användning

Detta läkemedel är inte avsett för behandling av akuta episoder av bronkospasm, det vill säga är inte avsett för symtomlindring av bronkkonstriktion.

### Paradoxal bronkospasm

Administrering av formoterol/glykopyrronium/budesonid kan orsaka paradoxal bronkospasm med en omedelbar väsande andning och andnöd efter dosering och kan vara livshotande.

Behandling med detta läkemedel ska omedelbart avbrytas om paradoxal bronkospasm inträffar. Patienten ska utvärderas och alternativ behandling sättas in om nödvändigt.

### Försämring av sjukdomen

Behandling med detta läkemedel bör inte avbrytas plötsligt. Om patienter upplever att behandlingen är ineffektiv bör de fortsätta behandlingen men uppsöka läkare. Ökad användning av snabbverkande bronkodilaterare indikerar en försämring av den underliggande sjukdomen och motiverar en ny utvärdering av behandlingen. Plötslig och progressiv förvärring av KOL-symtomen är potentiellt livshotande och patienten ska genomgå akut medicinsk bedömning.

### Kardiovaskulära effekter

Kardiovaskulära effekter såsom hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer och takykardi, kan ses efter administrering av muskarinreceptorantagonister och sympatomimetika, inklusive glykopyrronium och formoterol. Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med kliniskt signifikant okontrollerad och svår kardiovaskulär sjukdom, såsom instabil ischemisk hjärtsjukdom, akut myokardinfarkt, kardiomyopati, hjärtarytmier och svår hjärtsvikt.

Försiktighet bör också iaktas vid behandling av patienter med känd eller misstänkt förlängning av QTc-intervallet (QTc > 450 millisekunder för män, eller > 470 millisekunder för kvinnor), antingen medfödd eller läkemedelsinducerad.

### Systemiska kortikosteroideffekter

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges oralt. Eventuella systemeffekter inkluderar Cushings syndrom, cushingliknande symtombild, binjuresuppression, minskad benmineraldensitet, katarakt och glaukom. Potentiella effekter på bentäthet bör beaktas, framförallt för patienter som får långvarig behandling med höga doser med samtidig förekomst av riskfaktorer för osteoporos.

### Synrubbingar

Synrubbing kan uppkomma vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider (se avsnitt 4.8).

### Övergång från oral behandling

Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter som överförs från orala steroider eftersom de kan fortsätta vara i riskzonen för nedsatt binjurebarkfunktion under mycket lång tid. Patienter som har behövt behandling med högdos kortikosteroid eller långtidsbehandling med högsta rekommenderade dos inhalerad kortikosteroid kan också vara i riskzonen. Dessa patienter kan uppvisa tecken och symtom på nedsatt binjurebarkfunktion vid svår stress. Vid planerade kirurgiska ingrepp eller under perioder av stress bör tilläggsbehandling med systemisk kortikosteroid övervägas.

### Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalerade kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni med ökning av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalerade kortikosteroider beträffande pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen vid KOL-exacerbationer.

Risikfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och svår KOL.

### Hypokalemi

Behandling med  $\beta_2$ -agonist kan orsaka potentiellt allvarlig hypokalemi. Detta har potentialen att ge kardiovaskulära biverkningar. Särskild försiktighet rekommenderas vid svår KOL eftersom denna effekt kan potentiäras av hypoxi. Hypokalemi kan även potentiäras av samtidig behandling med andra läkemedel som kan orsaka hypokalemi, såsom xantinderivat, steroider och diuretika (se avsnitt 4.5).

### Hyperglykemi

Inhalation av höga doser av  $\beta_2$ -adrenerga agonister kan ge ökning i plasmaglukos. Blodglukos ska därför monitoreras under behandling, enligt fastställda riktlinjer för diabetespatienter.

### Samtidiga sjukdomstillstånd

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med tyreotoxikos.

### Antikolinerg aktivitet

På grund av dess antikolinerga aktivitet ska detta läkemedel användas med försiktighet hos patienter med symtomatisk prostatahyperplasi, urinretention eller med trångvinkelglaukom. Patienter ska informeras om tecken och symtom på akut trångvinkelglaukom och ska informeras om att sluta använda detta läkemedel och omedelbart kontakta sin läkare om något av dessa tecken eller symtom uppkommer.

Samtidig administrering av detta läkemedel med andra antikolinerga läkemedel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

### Nedsatt njurfunktion

Eftersom glykopyrrolonium huvudsakligen utsöndras via njurarna ska patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), inklusive de med dialyskrävande terminal njursvikt endast behandlas med detta läkemedel om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2).

### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska detta läkemedel endast användas om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter bör övervakas med avseende på potentiella biverkningar.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Farmakokinetiska interaktioner.

Kliniska läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts med detta läkemedel. Potentialen för metaboliska interaktioner anses dock vara låg, baserat på *in vitro* studier (se avsnitt 5.2).

Formoterol hämmar inte CYP450-enzymerna vid terapeutiskt relevanta koncentrationer (se avsnitt 5.2). Budesonid och glykopyrrolonium varken hämmar eller inducerar CYP450-enzymerna vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Metabolismen av budesonid är primärt medierad av CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Samtidig behandling med starka CYP3A-hämmare, t.ex. itrakonazol, ketokonazol, HIV-proteashämmare och läkemedel som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar och ska undvikas om inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider. Patienter ska i så fall monitoreras med avseende på systemiska biverkningar av kortikosteroider. Detta är av begränsad klinisk betydelse för kortvarig (1-2 veckors) behandling.

Begränsade data om denna interaktion för inhalerad budesonid i hög dos tyder på att markanta öknings i plasmakoncentrationerna (i genomsnitt fyrfaldig) kan inträffa om itrakonazol 200 mg en gång dagligen administreras samtidigt med inhalerad budesonid (enkeldos på 1 000 mikrogram).

Eftersom glykopyrronium huvudsakligen elimineras via njurarna kan läkemedelsinteraktioner potentiellt inträffa med läkemedel som påverkar renala utsöndringsmekanismer. *In vitro* är glykopyrronium ett substrat för de renala transportörerna OCT2 och MATE1/2K. Effekten av cimetidin, en prob-hämmare av OCT2 och MATE1, på dispositionen av inhalerat glykopyrronium ledde till en begränsad ökning av den totala systemiska exponeringen ( $AUC_{0-t}$ ) med 22 % och en liten minskning av njurclearance med 23 % på grund av samtidig administrering av cimetidin.

### Farmakodynamiska interaktioner

#### *Andra antimuskariner och sympatomimetika*

Samtidig användning av detta läkemedel med andra antikolinerga läkemedel och/eller läkemedel som innehåller långverkande  $\beta_2$ -adrenerga agonister har inte studerats och rekommenderas inte eftersom det kan förstärka kända biverkningar av inhalede muskarin-antagonister eller  $\beta_2$ -adrenerga agonister (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.9).

Samtidig användning av andra  $\beta$ -adrenerga läkemedel kan potentiellt ha additiva effekter; försiktighet krävs därför när andra  $\beta$ -adrenerga läkemedel förskrivs samtidigt med formoterol.

#### *Läkemedelsinducerad hypokalemi*

Samtidig användning av vissa läkemedel, inklusive xantinderivat, steroider och icke-kaliumsparande diuretika kan förstärka en möjlig, initial hypokalemi (se avsnitt 4.4). Hypokalemi kan öka benägenheten för arytmier hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

#### *$\beta$ -adrenerga blockerare*

$\beta$ -adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) kan försvaga eller motverka effekten av formoterol. Samtidig användning av  $\beta$ -adrenerga blockerare bör undvikas om inte den förväntade nyttan överväger den potentiella risken. Om  $\beta$ -adrenerga blockerare krävs ska kardioselektiva  $\beta$ -adrenerga blockerare väljas i första hand.

#### *Andra farmakodynamiska interaktioner*

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, antihistaminer, monoaminoxidashämmare, tricykliska antidepressiva medel och fentiaziner kan förlänga QT-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier. Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol försämra hjärttoleransen för  $\beta_2$ -sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare, inklusive läkemedel med liknande egenskaper som t.ex. furazolidon och prokarbazin, kan ge upphov till överkänslighetsreaktioner.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som får samtidig anestesi med halogenerade kolväten.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användningen av budesonid, glykopyrrolonium och formoterol hos gravida kvinnor.

Data från användning av inhalerad budesonid hos fler än 2 500 exponerade graviditeter tyder inte på någon ökad teratogen risk vid behandling med budesonid. I enkeldosstudier på människa såg man att mycket små mängder glykopyrrolonium passerade placentabariären.

Det finns ingen erfarenhet av eller bevis på säkerhetsproblem vid användning av drivgasen norfluran (HFA134a) under graviditet eller amning. Studier av effekten av HFA134a på reproduktionsfunktionen och den embryofetala utvecklingen hos djur visade dock inga kliniskt relevanta biverkningar.

Inga reproduktionstoxikologiska studier med detta läkemedel har utförts på djur. Budesonid har visat sig inducera embryofetal toxicitet hos råttor och kaniner, en klasseffekt av glukokortikoider. Vid mycket höga doser/nivåer som vid systemisk exponering orsakade formoterol implantationsförluster såväl som sänkt födelsevikt och sänkt tidig postnatal överlevnad, medan glykopyrrolonium inte hade några signifikanta effekter på reproduktion (se avsnitt 5.3).

Administrering av detta läkemedel till gravida kvinnor bör endast övervägas om den förväntade nyttan för modern kan motivera den potentiella risken för fostret.

### Amning

En klinisk farmakologisk studie har visat att inhalerad budesonid utsöndras i bröstmjölk. Budesonid detekterades dock inte i blodprover från ammade spädbarn. Baserat på farmakokinetiska parametrar uppskattas plasmakoncentrationen hos barnet till mindre än 0,17 % av moderns plasmakoncentration. Följaktligen förväntas inga effekter av budesonid hos ammade barn vars mödrar får terapeutiska doser av detta läkemedel. Det är okänt om glykopyrrolonium eller formoterol utsöndras i bröstmjölk. Evidens på utsöndring av glykopyrrolonium och formoterol i mjölk hos råttor har rapporterats.

Administrering av detta läkemedel till ammande kvinnor bör endast övervägas om den förväntade nyttan för modern är större än den eventuella risken för barnet.

### Fertilitet

Studier på råttor har visat negativa effekter på fertiliteten, endast vid dosnivåer högre än den maximala humana exponeringen för formoterol (se avsnitt 5.3). Budesonid och glykopyrrolonium orsakade var för sig inga negativa effekter på fertilitet hos råttor. Det är osannolikt att detta läkemedel, administrerat med rekommenderad dos, skulle påverka fertiliteten hos människa.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trixeo Aerosphere har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel är dock en mindre vanlig biverkning som bör beaktas när man kör bil eller använder maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen kännetecknas av antikolinerga och  $\beta_2$ -adrenerga klasseffekter och klasseffekter av kortikosteroider som är relaterade till de enskilda komponenterna i kombinationen. De vanligaste

biverkningarna som rapporterades hos patienter som fick detta läkemedel var pneumoni (4,6 %), huvudvärk (2,7 %) och urinvägsinfektion (2,7 %).

### Biverkningar i tabellform

Biverkningarna som anges i tabellen baseras på erfarenhet i kliniska studier med detta läkemedel och erfarenhet av de enskilda komponenterna.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Biverkningar sorterade efter frekvens och organsystem**

<b>Klassificering av organsystem</b>	<b>Biverkning</b>	<b>Frekvens</b>
<i>Infektioner och infestationer</i>	Oral candidiasis Pneumoni	Vanliga
<i>Immunsystemet</i>	Överkänslighetsreaktioner	Mindre vanliga
	Angioödem	Ingen känd frekvens
<i>Endokrina systemet</i>	Tecken och symtom på systemisk effekt av kortikosteroider, t.ex. hypofunktion av binjurarna	Mycket sällsynta
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hyperglykemi	Vanliga
<i>Psykiska störningar</i>	Ångest Insomni	Vanliga
	Depression Agitation Rastlöshet Nervositet	Mindre vanliga
	Onormalt beteende	Mycket sällsynta
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Vanliga
	Yrsel Tremor	Mindre vanliga
<i>Ögon</i>	Dimsyn (se avsnitt 4.4) Katarakt Glaukom	Ingen känd frekvens
<i>Hjärtat</i>	Palpitationer	Vanliga
	Angina pectoris Takykardi Hjärtarytmier (förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi och extrasystoli)	Mindre vanliga
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Dysfoni Hosta	Vanliga
	Halsirritation Bronkospasm	Mindre vanliga
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående	Vanliga
	Muntorrhet	Mindre vanliga
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Blåmärken	Mindre vanliga
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	Muskelspasmer	Vanliga
<i>Njurar och urinvägar</i>	Urinvägsinfektion	Vanliga
	Urinretention	Mindre vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Bröstsmärta	Mindre vanliga



## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Pneumoni

KRONOS var en 24-veckors studie på totalt 1 896 patienter med måttligt till mycket svår KOL (genomsnittlig forcerad expiratorisk volym under 1 sekund [FEV<sub>1</sub>] 50 % av förväntat värde efter bronkdilatation vid screening, standardavvikelse [SD] 14 %), av vilka 26 % hade haft en KOL-exacerbation under året innan de inkluderades i studien. Incidensen av bekräftade pneumonihändelser rapporterade upp till 24 veckor var 1,9 % (12 patienter) för Trixeo Aerosphere (n=639), 1,6 % (10 patienter) för formoterolfumaratdihydrat/glykopyrrolonium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogram (n=625), 1,9 % (6 patienter) för formoterolfumaratdihydrat/budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogram (n=314) och 1,3 % (4 patienter) för obliindad formoterolfumaratdihydrat/budesonid Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 mikrogram (n=318). I KRONOS-studien förekom inga dödsfall relaterade till pneumoni med Trixeo Aerosphere.

ETHOS var en 52-veckors studie på totalt 8 529 patienter (i säkerhetspopulationen) med måttligt till mycket svår KOL och anamnes på måttliga eller svåra exacerbationer inom föregående 12 månader (genomsnittlig FEV<sub>1</sub> 43 % av förväntat värde efter bronkdilatation vid screening, SD 10 %). Incidensen av bekräftade pneumonier var 4,2 % (90 patienter) för Trixeo Aerosphere (n=2144), 3,5 % (75 patienter) för formoterolfumaratdihydrat/glykopyrrolonium/budesonid (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 mikrogram (n=2124), 2,3 % (48 patienter) för FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogram (n=2125) och 4,5 % (96 patienter) FOR/BUD MDI 5/160 mikrogram (n=2136). I ETHOS-studien inträffade fem dödsfall relaterade till pneumoni under studiens behandlingsfas (två med FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, tre med FOR/GLY MDI och inga med Trixeo Aerosphere).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

En överdos kan leda till ökade antikolinerga och/eller  $\beta_2$ -adrenerga tecken och symtom. De vanligaste inkluderar dimsyn, muntorrhet, illamående, muskelspasmer, tremor, huvudvärk, palpitationer och systolisk hypertoni. Vid kronisk användning i mycket höga doser kan systemiska glukokortikosteroideffekter uppkomma.

Det finns ingen specifik behandling mot en överdos av detta läkemedel. Om överdosering inträffar ska patientens symtom hanteras med stödjande behandling och lämplig övervakning vid behov.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med antikolinergika inkl. trippelkombinationer med kortikosteroider, ATC-kod: R03AL11

### Verkningsmekanism

Trixeo Aerosphere innehåller budesonid, en glukokortikosteroid, och två bronkodilatorer: glykopyrrolonium som är en långverkande muskarinantagonist (antikolinergika) och formoterol som är en långverkande  $\beta_2$ -adrenerg agonist.

Budesonid är en glukokortikosteroid som har en dosberoende och snabbt insättande (inom timmar) antiinflammatorisk effekt i luftvägarna efter inhalation.

Glykopyrronium är en långverkande muskarinantagonist, även kallad antikolinergika. De viktigaste målen för antikolinerga läkemedel är muskarinreceptorer som finns i luftvägarna. Dess farmakologiska effekt i luftvägarna utgörs av hämning av M3-receptorn på den glatta muskulaturen, vilket leder till bronkdilatation. Hämningen är kompetitiv och reversibel. Förebyggande av metylkolin- och acetylkolininducerade bronkkonstriktiva effekter var dosberoende och varade mer än 12 timmar.

Formoterol är en selektiv  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist som efter inhalation ger en snabb och långverkande relaxation av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är dosberoende, med ett effekttillslag inom 1-3 minuter efter inhalation. Effekten varar i åtminstone 12 timmar efter en engångsdos.

### Klinisk effekt

Effekt och säkerhet av Trixeo Aerosphere utvärderades hos patienter med måttlig till mycket svår KOL i två randomiserade parallellgruppsstudier, ETHOS och KRONOS. Båda studierna var dubbelblindade multicenterstudier. Patienterna var symtomatiska med ett genomsnittligt CAT-värde (Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test),  $\geq 10$  under tiden de dagligen stod på två eller fler underhållsbehandlingar under minst 6 veckor före screening.

ETHOS var en 52-veckors studie (N=8 588 randomiserade, 60 % män, genomsnittlig ålder 65 år) som jämförde två inhalationer två gånger dagligen av Trixeo Aerosphere, formoterolfumarat-dihydrat/glykopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogram, och formoterolfumarat-dihydrat/budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogram. Patienterna hade måttlig till mycket svår KOL ( $FEV_1 \geq 25$  % till  $< 65$  % av förväntat värde efter bronkdilatation) med krav på anamnes på en eller flera måttliga till svåra KOL-exacerbationer under året före screening. Andelen patienter med måttlig, svår och mycket svår KOL var 29 %, 61 % respektive 11 %. Genomsnittlig  $FEV_1$  vid baslinjen för alla grupper var 1 021-1 066 ml, och under screening var den genomsnittliga procenten förväntad  $FEV_1$  efter bronkdilatation 43 % och genomsnittligt CAT-värde var 19,6. Det primära effektmåttet i ETHOS-studien var andelen måttliga eller svåra KOL-exacerbationer med Trixeo Aerosphere jämfört med FOR/GLY MDI och FOR/BUD MDI.

KRONOS var en 24-veckors studie (N=1 902 randomiserade, 71 % män, genomsnittlig ålder 65 år) som jämförde två inhalationer två gånger dagligen av Trixeo Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogram, FOR/BUD MDI 5/160 mikrogram och oblandat aktivt jämförandepreparat formoterolfumaratdihydrat/budesonid Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 mikrogram. Patienterna hade måttlig till mycket svår KOL ( $FEV_1 \geq 25$  % till  $< 80$  % av förväntat värde efter bronkdilatation). Andelen patienter med måttlig, svår och mycket svår KOL var 49 %, 43 % respektive 8 %. Genomsnittlig  $FEV_1$  vid baslinjen för alla grupper var 1 050-1 193 ml, och under screening var den genomsnittliga procenten förväntad  $FEV_1$  efter bronkdilatation 50 %, mer än 26 % av patienterna hade en anamnes på en eller flera måttliga till svåra KOL-exacerbationer under det senaste året och genomsnittligt CAT-värde var 18,3. Det fanns en 28-veckors förlängning, med upp till 52 veckors behandling, för en undergrupp av patienterna. De primära effektmåten i KRONOS-studien var arean under kurvan från 0-4 timmar för  $FEV_1$  ( $FEV_1 AUC_{0-4}$ ) under 24 veckor för Trixeo Aerosphere jämfört med FOR/BUD MDI och förändring från baslinjen av lägsta  $FEV_1$  på morgonen före dosering, under 24 veckor för Trixeo Aerosphere jämfört med FOR/GLY MDI.

Vid inklusion i studien var de vanligaste läkemedlen mot KOL i ETHOS- och KRONOS-studierna ICS+LABA+LAMA (39 % respektive 27 %), ICS+LABA (31 % respektive 38 %) och LAMA+LABA (14 % respektive 20 %).

### Effekt på exacerbationer

#### *Måttliga eller svåra exacerbationer:*

I den 52 veckor långa ETHOS-studien minskade Trixeo Aerosphere signifikant antalet måttliga/svåra exacerbationer per år med 24 % (95 % KI: 17, 31;  $p < 0,0001$ ) jämfört med FOR/GLY MDI (frekvens; 1,08 mot 1,42 exacerbationer per patientår) och med 13 % (95 % KI: 5, 21;  $p = 0,0027$ ) jämfört med FOR/BUD MDI (frekvens; 1,08 mot 1,24 exacerbationer per patientår).

Fördelarna som observerades avseende årlig frekvens av måttliga/svåra KOL-exacerbationer under 24 veckor i KRONOS överensstämde i allmänhet med dem som observerades i ETHOS. Förbättringar jämfört med FOR/GLY MDI var statistiskt signifikanta medan förbättringar jämfört med FOR/BUD MDI och med FOR/BUD TBH inte uppnådde statistisk signifikans.

#### *Svåra exacerbationer (som resulterade i hospitalisering eller död):*

I ETHOS-studien minskade Trixeo Aerosphere numeriskt antalet svåra exacerbationer per år med 16 % (95 % KI: -3, 31;  $p = 0,0944$ ) jämfört med FOR/GLY MDI (frekvens; 0,13 mot 0,15 exacerbationer per patientår) och minskade signifikant antalet svåra exacerbationer per år med 20 % (95 % KI: 3, 34;  $p = 0,0221$ ) jämfört med FOR/BUD MDI (frekvens; 0,13 mot 0,16 exacerbationer per patientår).

I båda studierna observerades fördelar avseende exacerbationer hos patienter med måttlig, svår och mycket svår KOL.

### Effekter på lungfunktionen

I ETHOS- och KRONOS-studierna förbättrade Trixeo Aerosphere lungfunktionen ( $FEV_1$ ) jämfört med FOR/GLY MDI och FOR/BUD MDI (se tabell 2 för ETHOS och tabell 3 för KRONOS). Effekten kvarstod under 24 veckors behandlingsperiod i båda studierna och under 52 veckor i ETHOS.

**Tabell 2: Lungfunktionsanalyser – ETHOS (spirometrisk sub-studie)**

	Trixeo Aerosphere (N=747)	FOR/GLY MDI (N=779)	FOR/BUD MDI (N=755)	Skillnad i behandling 95 % KI	
				Trixeo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI
Lägsta $FEV_1$ (ml) över 24 veckor, minsta kvadratmedelvärde från baslinjen (standardfel)	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> över 24 veckor; minsta kvadratmedelvärde från baslinjen (standardfel)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) $p < 0,0001^{\#}$	99 ml (82, 117) $p < 0,0001$

# p-värdet ej justerat för mångfald i hierarkisk testplan

LS = minsta kvadratmedelvärde, SE = standardfel, KI = konfidensintervall, N = antal i intent-to-treat-population

**Tabell 3: Lungfunktionsanalyser – KRONOS**

	Trixeo Aero- sphere (N=639)	FOR/ GLY MDI (N=625)	FOR/ BUD MDI (N=314)	FOR/ BUD TBH (N=318)	Skillnad i behandling 95 % KI		
					Trixeo Aero- sphere vs.	Trixeo Aero- sphere vs.	Trixeo Aero- sphere vs.

					<b>FOR/GLY MDI</b>	<b>FOR/BUD MDI</b>	<b>FOR/BUD TBH</b>
Lägsta FEV <sub>1</sub> (ml) över 24 veckor, minsta kvadratmedelvärde från baslinjen (standardfel)	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> över 24 veckor, minsta kvadratmedelvärde från baslinjen (standardfel)	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-värdet ej justerat för mångfald i hierarkisk testplan

LS = minsta kvadratmedelvärde, SE = standardfel, KI = konfidensintervall, N = antal i intent-to-treat-population

### Symtomlindring

I ETHOS-studien låg genomsnittlig poäng för dyspné vid baslinjen i intervallet 5,8 - 5,9 i behandlingsgrupperna. Trixeo Aerosphere gav en signifikant förbättring av andfåddhet (mätt med Transition Dyspnoea Index (TDI) fokaloäng under 24 veckor) jämfört med FOR/GLY MDI (0,40 enheter; 95 % KI: 0,24, 0,55; p<0,0001) och jämfört med FOR/BUD MDI (0,31 enheter; 95 % KI: 0,15, 0,46; p<0,0001). Förbättringarna kvarstod under 52 veckor. I KRONOS-studien låg genomsnittlig poäng för dyspné vid baslinjen i intervallet 6,3 - 6,5 i behandlingsgrupperna. Trixeo Aerosphere gav en signifikant förbättring av andfåddhet under 24 veckor jämfört med FOR/BUD TBH (0,46 enheter; 95 % KI: 0,16, 0,77; p=0,0031). Förbättringar jämfört med FOR/GLY MDI och FOR/BUD MD uppnådde inte statistisk signifikans.

### Hälsorelaterad livskvalitet

I ETHOS-studien gav Trixeo Aerosphere en signifikant förbättring av hälsorelaterad livskvalitet (utvärderad med hjälp av St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] totalpoäng) under 24 veckor jämfört med FOR/GLY MDI (förbättring -1,62; 95 % KI: -2,27, -0,97; p<0,0001) och jämfört med FOR/BUD MDI (förbättring -1,38, 95 % KI: -2,02, -0,73; p<0,0001). Förbättringen kvarstod under 52 veckor. I KRONOS-studien uppnåddes förbättringar jämfört med FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI och FOR/BUD TBH men nådde inte statistisk signifikans.

### Användning av akutbehandling

I ETHOS-studien minskade Trixeo Aerosphere signifikant användningen av akutbehandling under 24 veckor jämfört med FOR/GLY MDI (skillnad i behandling -0,51 puffar/dag; 95 % KI: -0,68, -0,34; p<0,0001) och FOR/BUD MDI (skillnad i behandling -0,37 puffar/dag; 95 % KI: -0,54, -0,20; p<0,0001). Minskningen kvarstod under 52 veckor. I KRONOS-studien, var skillnaderna jämfört med FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI och FOR/BUD TBH inte statistiskt signifikanta.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Trixeo Aerosphere för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter inhalation av kombinerad formoterol, glykopyrronium och budesonid var farmakokinetiken för varje enskild komponent liknande den som observerades för varje enskild komponent när de administrerades separat.

### *Effekten av en spacer*

Användning av detta läkemedel med Aerochamber Plus Flow-Vu spacer hos friska frivilliga ökade den totala systemiska exponeringen (mätt som  $AUC_{0-t}$ ) för budesonid och glykopyrronium med 33 % respektive 55 %, medan exponeringen för formoterol var oförändrad. Hos patienter med god inhalationsteknik ökade inte den systemiska exponeringen vid användning av en spacer.

### Absorption

#### *Budesonid*

Efter inhalerad administrering av detta läkemedel hos personer med KOL uppnåddes  $C_{max}$  för budesonid inom 20 till 40 minuter. Steady state uppnås efter ungefär 1 dag med upprepad dosering av detta läkemedel och exponeringsgraden är ungefär 1,3 gånger högre än efter den första dosen.

#### *Glykopyrronium*

Efter inhalerad administrering av detta läkemedel hos personer med KOL uppnåddes  $C_{max}$  för glykopyrronium efter ungefär 6 minuter. Steady state uppnås efter ungefär 3 dagar med upprepad dosering av detta läkemedel och exponeringsgraden är ungefär 1,8 gånger högre än efter den första dosen.

#### *Formoterol*

Efter inhalerad administrering av detta läkemedel hos personer med KOL uppnåddes  $C_{max}$  för formoterol inom 40 till 60 minuter. Steady state uppnås efter ungefär 2 dagar med upprepad dosering av detta läkemedel och exponeringsgraden är cirka 1,4 gånger högre än efter den första dosen.

### Distribution

#### *Budesonid*

Den uppskattade skenbara distributionsvolymen för budesonid vid steady state är 1 200 liter, enligt en farmakokinetisk populationsanalys. Plasmaproteinbindning av budesonid är ungefär 90 %.

#### *Glykopyrronium*

Den uppskattade skenbara distributionsvolymen för glykopyrronium vid steady state är 5 500 liter, i en farmakokinetisk populationsanalys. Plasmaproteinbindning av glykopyrronium varierade mellan 43 % och 54 % i koncentrationsintervallet 2-500 nmol/l.

#### *Formoterol*

Den uppskattade skenbara distributionsvolymen för formoterol vid steady state är 2 400 liter, i en farmakokinetisk populationsanalys. I koncentrationsområdet 10-500 nmol/l varierade plasmaproteinbindningen av formoterol mellan 46 % och 58 %.

### Metabolism

#### *Budesonid*

Budesonid genomgår en omfattande grad (ungefär 90 %) av metabolism vid första passagen genom levern till metaboliter med låg glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för de huvudsakliga metaboliterna, 6  $\beta$ -hydroxybudesonid och 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid.

### *Glykopyrtronium*

Baserat på litteratur och en *in vitro* human hepatocytstudie, spelar metabolismen en mindre roll vid den totala elimineringen av glykopyrtronium. CYP2D6 visade sig vara det dominerande enzymet som är inblandat i glykopyrtroniums metabolism.

### *Formoterol*

Den huvudsakliga metabolismen av formoterol sker genom direkt glukuronidering och genom O-demetylering följt av konjugering till inaktiva metaboliter. Sekundära metaboliska vägar innefattar deformylering och sulfatkonjugering. CYP2D6 och CYP2C har identifierats som primärt ansvariga för O-demetylering.

### Eliminering

#### *Budesonid*

Budesonid elimineras genom metabolism som främst katalyseras av enzymet CYP3A4. Budesonids metaboliter utsöndras i urinen i oförändrad eller konjugerad form. Endast försumbara mängder oförändrat budesonid återfinns i urinen. Den terminala halveringstiden för eliminering av budesonid bestämdes genom en farmakokinetisk populationsanalys till 5 timmar.

#### *Glykopyrtronium*

Efter intravenös administrering av en 0,2 mg dos av radioaktivt märkt glykopyrtronium återfanns 85 % av dosen i urin 48 timmar efter dosering och en del radioaktivitet kunde även hittas i gallan. Den effektiva terminala halveringstiden för eliminering av glykopyrtronium bestämdes genom en farmakokinetisk populationsanalys till 15 timmar.

#### *Formoterol*

Utsöndringen av formoterol studerades hos sex friska försökspersoner efter oral eller intravenös, samtidig administrering av radioaktivt märkt formoterol. I studien utsöndrades 62 % av den radioaktivt märkta formoterolen i urinen, medan 24 % utsöndrades i avföringen. Den effektiva terminala halveringstiden för eliminering av formoterol bestämdes genom en farmakokinetisk populationsanalys till 10 timmar.

### Särskilda patientgrupper

#### Ålder, kön, ras/etnicitet och vikt

Dosjustering är inte nödvändig baserat på hur de farmakokinetiska parametrarna för budesonid, glykopyrtronium och formoterol påverkas av ålder, kön eller vikt. Det var inga större skillnader mellan japanska, kinesiska eller västerländska försökspersoner avseende total systemisk exponering (AUC) för alla substanser. Farmakokinetiska data är otillräckliga för andra etniciteter eller raser.

#### Nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska studier har utförts med detta läkemedel hos patienter med nedsatt leverfunktion. Dock kan en ökad exponering förväntas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eftersom både budesonid och formoterol huvudsakligen elimineras via levermetabolism. Glykopyrtronium elimineras huvudsakligen från den systemiska cirkulationen genom utsöndring via njurarna och nedsatt leverfunktion förväntas därför inte påverka systemisk exponering.

#### Nedsatt njurfunktion

Studier som utvärderar effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för budesonid, glykopyrtronium och formoterol har inte utförts.

Effekten av nedsatt njurfunktion på exponeringen för budesonid, glykopyrtronium och formoterol i upp till 24 veckor utvärderades i en farmakokinetisk populationsanalys. Estimerad glomerulär filtreringshastighet (eGFR) varierade från 31-192 ml/min, vilket motsvarar intervallet måttligt till ingen nedsatt njurfunktion. Simulering av den systemiska exponeringen (AUC<sub>0-12</sub>) hos KOL-patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR på 45 ml/min) tyder på en ökning på ungefär 68 % för

glykopyrrolonium jämfört med KOL-patienter med normal njurfunktion (eGFR på > 90 ml/min). Man kunde se att njurfunktionen inte påverkade exponeringen för budesonid eller formoterol. KOL-patienter som både har låg kroppsvikt och måttligt till svårt nedsatt njurfunktion kan ha en ungefärlig fördubbling av systemisk exponering för glykopyrrolonium.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Inga studier avseende gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling har utförts med kombinationen budesonid, glykopyrrolonium och formoterol.

I reproduktionsstudier på djur har glukokortikosteroider såsom budesonid visat sig orsaka missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar). Dessa resultat från djurstudier är dock inte relevanta för människa vid rekommenderade doser (se avsnitt 4.6). Budesonid visade inte på någon tumörogen potential i möss. I råttor observerades en ökning av incidensen av hepatocellulära tumörer, vilket anses vara en klasseffekt hos råttor efter långvarig exponering för kortikosteroider.

Reproduktionsstudier med formoterol i djur har visat en något minskad fertilitet hos hanrättor vid hög systemisk exponering, samt implantationsförluster liksom minskad tidig postnatal överlevnad och minskad födelsevikt vid en systemisk exponering som avsevärt överstiger de nivåer som nås vid klinisk användning. En liten ökning av incidensen av livmoderleiomyom har observerats hos rättor och möss som behandlats med formoterol; en effekt som anses vara en klasseffekt hos gnagare efter långvarig exponering för höga doser av  $\beta_2$ -adrenoreceptoragonister.

Djurexponeringsstudier med glykopyrrolonium har visat reducerad fostervikt hos rättor och kaniner samt låg viktökning hos rättornas avkommor innan avslutad diperiod vid systemiska exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Inga tecken på en cancerframkallande effekt observerades i rättor och möss.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Norfluran  
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin  
Kalciumklorid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Ska användas inom 3 månader efter att påsen öppnats.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Utsätt inte behållaren för temperaturer över 50 °C. Punktera inte tryckbehållaren. Förvaras torrt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Trixeo Aerosphere är en inhalator i en tryckbehållare av belagd aluminium med doseringsmätare, en gul adapter av plast och ett vitt munstycke med en tillhörande grå skyddskåpa och en dosindikator. Varje inhalator förpackas separat i en folielaminatpåse som innehåller en påse med torkmedel och är förpackad i en kartong.

Förpackningsstorlekar på 1 behållare med 120 doser.

Multipack med 360 (3 behållare med 120) doser.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Tryckbehållaren får inte tas sönder, punkteras eller brännas, även om den verkar tom.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1498/002 120 doser

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 9 december 2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION  
224 avenue de la Dordogne  
59640 DUNKERQUE  
Frankrike

## **B VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG - EN INHALATOR

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalationsspray, suspension  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En aktivering innehåller 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glycopyrroniumbromid motsvarande 7,2 mikrogram glycopyrronium och 160 mikrogram budesonid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin och kalciumklorid.  
Innehåller fluorerade växthusgaser.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationsspray, suspension.  
120 doser (1 inhalator)

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skaka ordentligt före användning.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För inhalation  
Öppna här

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP  
Ska användas inom 3 månader efter att påsen öppnats

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej utsättas för temperaturer över 50 °C.  
Punktera inte tryckbehållaren.  
Förvaras torrt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1498/002 (120 doser)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

trixeo aerosphere

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK MED BLUE BOX

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalationsspray, suspension  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En aktivering innehåller 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glycopyrroniumbromid motsvarande 7,2 mikrogram glycopyrronium och 160 mikrogram budesonid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin och kalciumklorid.  
Innehåller fluorerade växthusgaser.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationsspray, suspension.

Multipack: 360 doser (3 förpackningar med 120)

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skaka ordentligt före användning.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För inhalation

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Ska användas inom 3 månader efter att påsen öppnats

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Får ej utsättas för temperaturer över 50 °C.  
Punktera inte tryckbehållaren.  
Förvaras torrt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

trixeo aerosphere

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### INNERKARTONG MED MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalationsspray, suspension  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En aktivering innehåller 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glykopyrroniumbromid motsvarande 7,2 mikrogram glykopyrronium och 160 mikrogram budesonid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin och kalciumklorid.  
Innehåller fluorerade växthusgaser.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationsspray, suspension.

120 doser (1 inhalator). Del av ett multipack, kan ej säljas separat.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skaka ordentligt före användning.  
Läs bipacksedeln före användning.  
För inhalation  
Öppna här

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Ska användas inom 3 månader efter att påsen öppnats

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Får ej utsättas för temperaturer över 50 °C.  
Punktera inte tryckbehållaren.  
Förvaras torrt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

trixeo aerosphere

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**FOLIEPÅSE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalationsspray, suspension  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Ska användas inom 3 månader efter att påsen öppnats

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

För inhalation  
Läs bipacksedeln före användning.  
Skaka ordentligt före användning.  
Svälj inte torkmedlet.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INHALATOR, ETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrog inhalationsspray  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*  
För inhalation

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

120 doser

**6. ÖVRIGT**

AstraZeneca

Öppnad den:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**TRYCKBEHÅLLARE, ETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrog inhalationsspray  
*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*  
För inhalation

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

120 doser

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

**Trixeo Aerosphere 5 mikrogram/7,2 mikrogram/160 mikrogram, inhalationsspray, suspension**  
formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium/budesonid (*formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum*)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Trixeo Aerosphere är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Trixeo Aerosphere
3. Hur du använder Trixeo Aerosphere
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Trixeo Aerosphere ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar  
Bruksanvisning

### 1. Vad Trixeo Aerosphere är och vad det används för

Trixeo Aerosphere innehåller tre aktiva substanser som kallas: formoterolfumaratdihydrat, glykopyrronium och budesonid.

- Formoterolfumaratdihydrat och glykopyrronium tillhör en grupp läkemedel som kallas "bronkdilatorer" eller "luftrörsvidgare". Dessa verkar på olika sätt genom att hindra att musklerna runt luftrören drar ihop sig vilket gör det lättare för luft att komma in och ut ur lungorna.
- Budesonid tillhör en grupp läkemedel som kallas "kortikosteroider". Dessa verkar genom att minska inflammation i dina lungor.

Trixeo Aerosphere är en inhalator som används för vuxna med en lungsjukdom som kallas "kroniskt obstruktiv lungsjukdom" (eller "KOL") en långvarig sjukdom i lungornas luftrör.

Trixeo Aerosphere används för att göra det lättare att andas och förbättra symtom av KOL som t.ex. andnöd, väsande andning och hosta. Trixeo Aerosphere kan också förhindra akuta försämringsperioder, att KOL symtomen blossar upp (exacerbationer).

Trixeo Aerosphere levererar de aktiva substanserna till dina lungor när du andas in. Om du använder detta läkemedel regelbundet två gånger dagligen kommer det att bidra till att minska effekterna av KOL i din vardag.

### 2. Vad du behöver veta innan du använder Trixeo Aerosphere

**Använd inte Trixeo Aerosphere**

- om du är allergisk mot formoterolfumaratdihydrat, glykopyrronium, budesonid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

## Varningar och försiktighet

Trixeo Aerosphere används som en långvarig underhållsbehandling av KOL. **Använd det inte för att behandla en plötslig attack av andnöd eller väsende/pipande andning.**

## Plötsliga andningssvårigheter

Om du får tryck över bröstet, hosta, väsende andning eller andnöd omedelbart efter att du har använt Trixeo Aerosphere, **sluta använda det och kontakta omedelbart läkare** (se ”Allvarliga biverkningar” i början av avsnitt 4 för mer information).

Om din andfåddhet, tryck över bröstet, väsende andning eller hosta blir värre medan du använder Trixeo Aerosphere ska du fortsätta använda Trixeo Aerosphere men kontakta din läkare så snart som möjligt eftersom du kan behöva ytterligare behandling.

## Tala med läkare innan du använder Trixeo Aerosphere om:

- du har högt blodtryck eller hjärtproblem
- du har diabetes
- du har en lunginfektion
- du har sköldkörtelproblem
- du har låga kaliumnivåer i blodet
- du har prostataproblem eller svårigheter att kissa
- du har ett ögonproblem som kallas för ”trångvinkelglaukom”
- du har nedsatt njur- eller leverfunktion

Tala med din läkare om du tror att något av dessa gäller dig.

## Barn och ungdomar

Trixeo Aerosphere har inte studerats hos barn eller ungdomar. Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 år.

## Andra läkemedel och Trixeo Aerosphere

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel. Orsaken är att Trixeo Aerosphere kan påverka hur vissa läkemedel fungerar. Andra läkemedel kan också påverka hur Trixeo Aerosphere fungerar eller göra det mer sannolikt att du får biverkningar.

Tala om för läkaren eller apotekspersonalen om du tar något av följande:

- läkemedel som kallas för beta-blockerare (såsom atenolol eller propranolol), som kan användas för att behandla högt blodtryck eller hjärtproblem eller för att behandla glaukom (såsom timolol)
- läkemedel som används för att behandla svampinfektioner såsom ketokonazol eller itraconazol
- läkemedel som används för att behandla HIV-infektion såsom ritonavir eller kobicistat
- läkemedel som sänker mängden kalium i ditt blod såsom:
  - kortison som man sväljer (såsom prednisolon),
  - diuretika - läkemedel som ökar urinproduktionen (såsom furosemid eller hydroklortiazid), som kan användas för att behandla högt blodtryck,
  - vissa läkemedel som används för att behandla andningsbesvär (såsom teofyllin), så kallade ”metylxantiner”,
- läkemedel som fungerar på samma sätt som Trixeo Aerosphere såsom tiotropium, ipratropium, aklidinium, umeklidinium eller salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol eller indakaterol. Använd inte Trixeo Aerosphere om du redan använder dessa läkemedel.
- läkemedel som används för att behandla problem med hjärtrytmen såsom amiodaron
- läkemedel som kan förändra hjärtats elektriska aktivitet (som kallas ”QT-intervallet”) såsom läkemedel för behandling av:
  - depression (såsom monoaminoxidashämmare eller tricykliska antidepressiva)
  - bakteriella infektioner (såsom erytromycin, klaritromycin eller telitromycin)
  - allergiska reaktioner (antihistaminer).



Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du använder Trixeo Aerosphere.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Använd inte Trixeo Aerosphere om du är gravid, såvida inte din läkare har sagt att du kan göra det.

Använd inte detta läkemedel om du ammar, såvida inte din läkare har sagt att du kan göra det.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är osannolikt att detta läkemedel kommer att påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner. Yrsel är dock en mindre vanlig biverkning som ska tas i beaktande när man kör eller använder maskiner.

## **3. Hur du använder Trixeo Aerosphere**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur mycket du ska använda**

Rekommenderad dos är två puffar två gånger dagligen - två puffar på morgonen och två puffar på kvällen.

Det är viktigt att du använder Trixeo Aerosphere varje dag, även om du just då inte har några symtom på KOL.

**Kom ihåg:** Skölj alltid munnen med vatten efter att du använt Trixeo Aerosphere. Detta för att få bort allt läkemedel som finns kvar i munnen. Spotta ut vattnet - svälj ej.

### **Hur du använder Trixeo Aerosphere**

Trixeo Aerosphere är avsedd för inhalation.

Läs ”Bruksanvisning” i slutet av denna bipacksedel. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på hur du använder Trixeo Aerosphere.

### **Användning av Trixeo Aerosphere med en andningsbehållare**

Du kan uppleva att det är svårt att andas in och trycka på inhalatorn samtidigt. I så fall ska du prata med din läkare eller apotekspersonal. Det kan hjälpa att använda en andningsbehållare (”spacer”) tillsammans med din inhalator.

### **Om du har använt för stor mängd av Trixeo Aerosphere**

Om du har använt mer Trixeo Aerosphere än du borde, kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal. Du kan behöva läkarvård. Du kan känna att hjärtat slår snabbare än normalt, känna dig darrig, få synrubbingar, bli torr i munnen, få huvudvärk eller känna dig illamående.

### **Om du har glömt att använda Trixeo Aerosphere**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta den så snart du kommer ihåg.

Om det däremot snart är dags att ta nästa dos ska du hoppa över den bortglömda dosen. Ta inte mer än två puffar två gånger på samma dag.

### **Om du slutar att använda Trixeo Aerosphere**

Detta läkemedel är för långtidsbruk. Använd detta läkemedel så länge som din läkare säger åt dig att göra. Det kommer bara att ha verkan under tiden som du använder det.

Sluta inte att ta detta läkemedel om inte din läkare säger åt dig att göra det, även om du känner dig bättre, eftersom dina symtom kan komma att bli värre. Om du vill sluta med behandlingen ska du först prata med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### **Allvarliga biverkningar**

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

##### **Plötsliga andningssvårigheter:**

- Om du får andningssvårigheter direkt efter att du använt Trixeo Aerosphere såsom tryck över bröstet, hosta, väsande andning eller får andnöd, **sluta använda detta läkemedel och kontakta omedelbart läkare.**

##### **Allergiska reaktioner:**

- svullnad i ansiktet, i synnerhet runt munnen (svullnad av tungan eller halsen kan göra det svårt att svälja)
- nässelutslag tillsammans med andningssvårigheter
- plötslig svimningskänsla

Dessa symtom kan vara tecken på en allergisk reaktion som kan bli allvarlig. Sluta använda detta läkemedel och uppsök omedelbart läkarvård om du upplever de allvarliga biverkningarna ovan.

##### **Andra biverkningar**

Tala om för läkaren eller apotekspersonalen om du upplever någon av följande biverkningar:

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- svampinfektion i munnen ("torsk"). Att skölja munnen med vatten omedelbart efter att du använt Trixeo Aerosphere kan hjälpa till att förhindra detta.
- känsla av oro
- sömnsvårigheter
- illamående
- huvudvärk
- hosta eller hes röst
- muskelkramper
- du känner dina hjärtslag (hjärtklappning)
- höga blodsockernivåer (visas i test)
- smärta vid urinering och täta urinträngningar (kan vara tecken på en urinvägsinfektion)
- lunginflammation.

Tala om för läkaren om du har något av följande när du använder Trixeo Aerosphere, de kan vara symtom på en infektion i lungorna:

- feber eller frossa
- ökad slemproduktion, förändrad färg på slemmet
- ökad hosta eller ökade andningssvårigheter.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- skakningar, darrningar eller yrsel
- muntorrhet eller lätt irritation i halsen
- blåmärken på huden

- känsla av rastlöshet, nervositet eller upprördhet
- depression
- snabb eller ojämn hjärtrytm
- bröstsmärta eller tryck över bröstet (kärlkramp).

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- beteendeförändringar
- en effekt på binjurarna.

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare):

- dimsyn
- grumling av linsen i dina ögon (tecken på katarakt, ”grå starr”)
- ökat tryck i ögonen (glaukom eller ”grön starr”)
- svullnad av ansiktet, framför allt runt munnen (svullnad av tunga eller svalg kan orsaka svårigheter att svälja).

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Trixeo Aerosphere ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, påsen och tryckbehållaren efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

När påsen öppnats ska inhalatorn användas inom 3 månader.

Förvara inhalatorn inuti den förslutna påsen - ta bara ut inhalatorn från den förslutna påsen omedelbart före första användandet. Skriv upp det datum påsen öppnades på anvisad plats på inhalatoretiketten.

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras torrt.

För bästa resultat bör inhalatorn vara rumstempererad innan du använder den.

Du får inte förstöra, punktera eller bränna tryckbehållaren, även om den verkar tom. Du får inte använda eller förvara behållaren i närheten av hög värme eller öppen låga.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är formoterolfumaratdihydrat, glykopyrrolonium och budesonid.

Varje enskild inhalation ger en tillförd dos (dosen som lämnar munstycket) på 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glykopyrroloniumbromid motsvarande 7,2 mikrogram glykopyrrolonium och 160 mikrogram budesonid.

Övriga innehållsämnen är norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin och kalciumklorid.

Detta läkemedel innehåller fluorerade växthusgaser. Varje inhalator innehåller 10,6 g norfluran (HFC-134a), motsvarande 0,015 ton CO<sub>2</sub> (global warming potential GWP = 1 430).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Trixeo Aerosphere är en inhalationsspray, suspension.

Trixeo Aerosphere tillhandahålls som en tryckbehållare med en dosindikator, försedd med en gul adapter av plast och ett vitt munstycke. Munstycket har en grå skyddskåpa som går att ta bort.

Trixeo Aerosphere tillhandahålls i en foliepåse som innehåller torkmedel och är förpackad i en kartong.

Varje inhalator innehåller 120 puffar. Det finns också multipack som innehåller 3 tryckbehållare med 120 puffar i varje.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Tillverkare**

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
Dunkerque  
59640  
Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **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

**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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

---

## Läs igenom innan du använder inhalatorn

### BRUKSANVISNING

#### TRIXEO AEROSPHERE

(formoterolfumaratdihydrat, glykopyrtronium och budesonid)

Inhalationsspray, suspension

För inhalation via munnen

#### Läs dessa instruktioner noggrant.

Din Trixeo Aerosphere (kallas ”inhalator” i denna bipacksedel) kan skilja sig från inhalatorer som du har använt tidigare.

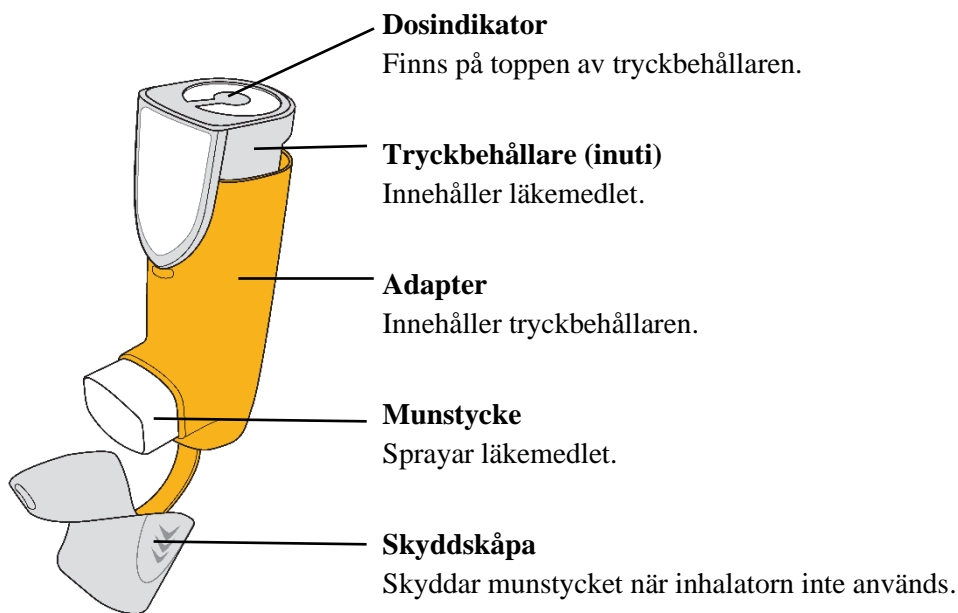
#### Viktig information

- Endast för inhalation via munnen
- Förbered din inhalator för den första användningen genom s.k. priming
- Skölj din gula adapter varje vecka
- Ta två puffar av läkemedlet på morgonen och två puffar av läkemedlet på kvällen

#### Förvaring av din inhalator

- Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras torrt
- Förvara den inte i en fuktig miljö, t.ex. ett badrum
- Förvara din inhalator och alla läkemedel utom syn- och räckhåll för barn

#### Inhalatorns olika delar



## Avläsa dosindikatorn

① Dosindikatorn kommer att räkna ner med 1 varje gång du sprayar en puff av läkemedel.

### Pilen

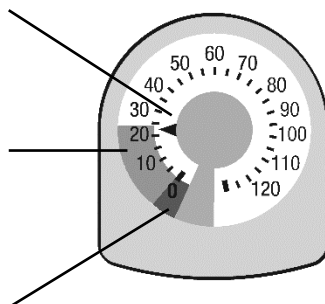
Pekar på antalet kvarvarande puffar

### Gul zon

Beställ en ny inhalator när pilen är i den gula zonen

### Röd zon

Kassera din inhalator när pilen pekar på 0 i den röda zonen



① Försök inte att ta en puff när pilen pekar på 0 eftersom du inte kommer att få en full dos.

## Beställa en ny inhalator

- Beställ en ny inhalator när pilen på dosindikatorn är i den gula zonen.

## Kassera din inhalator

Kassera din inhalator enligt gällande anvisningar när:

- dosindikatorn visar 0
- eller
- **3 månader** efter att inhalatorn har tagits ut ur foliepåsen

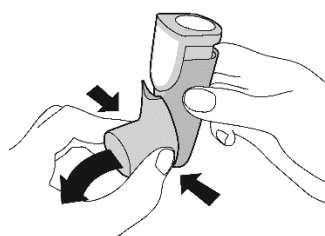
**Återanvänd inte adaptern och använd den inte med läkemedelsbehållare från andra inhalatorer. Punktera inte behållaren och kasta inte in den i en öppen eld eller förbränningsugn.**

## **FÖRE FÖRSTA ANVÄNDNING – Förbered din inhalator 4 gånger före första användning**

- Förbered din inhalator (s.k. priming) innan du börjar använda den för första gången så att du får rätt mängd läkemedel när du använder den.

### Förberedelse, steg 1

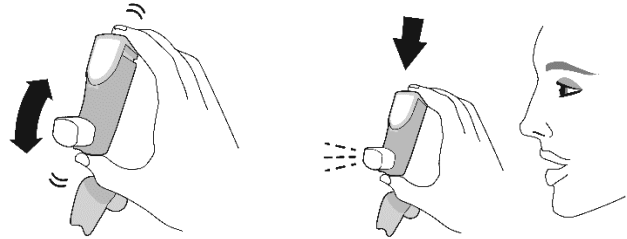
Avlägsna skyddskåpan.



## Förberedelse, steg 2

Skaka inhalatorn noga och spraya **1 testpuff** i luften bortvänd från dig. Upprepa totalt **4 testpuffar**, skaka före varje testpuff.

**x4 totalt**  
**Skaka och testpuffa**



① Det finns extra puffar för förberedelse. **Hoppa inte över förberedelsen.**

### ① **Förbered din inhalator igen:**

- efter sköljning av adaptorn
- om du tappar den
- om den inte används på mer än 7 dagar

För att förbereda, spraya **2 testpuffar**, skaka före varje testpuff.

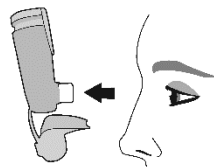
**x2 totalt**  
**Skaka och testpuffa**

## **DAGLIG ANVÄNDNING, morgon & kväll – Inhalera ditt läkemedel**

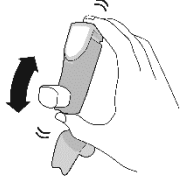
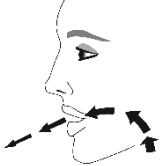
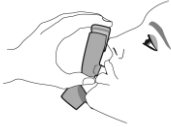
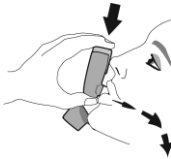

- **Daglig dos: två puffar på morgonen och två puffar på kvällen.**
- Skölj munnen med vatten efter de två puffarna för att förhindra svampinfektion.


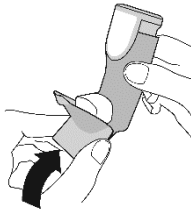
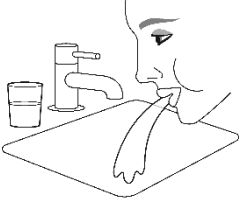
### Steg 1

Avlägsna skyddskåpan. **Kontrollera att det inte finns främmande föremål i munstycket och avlägsna i så fall dessa före användning.**



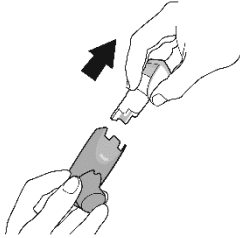
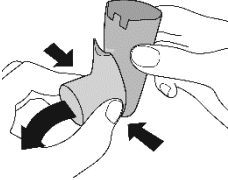


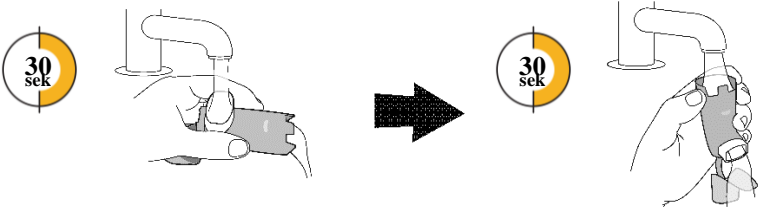

Steg 2				
Skaka inhalatorn noga före varje puff.	Andas ut helt.	Placera munstycket i munnen och slut läpparna runt munstycket. Luta huvudet bakåt och håll tungan under munstycket.	Börja andas in djupt och långsamt medan du sprayar <b>1 puff</b> . Fortsätt andas in tills du inte kan andas in mer.	Håll andan så länge du kan, upp till <b>10 sekunder</b> .
				


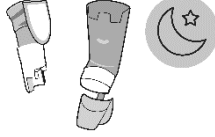
Steg 3	Steg 4	Steg 5
Upprepa steg 2 för en andra puff	Sätt tillbaka skyddskåpan.	Skölj munnen med vatten. Spotta ut vattnet. <b>Svälj inte.</b>
		

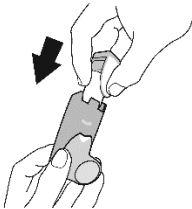
### VECKOVIS SKÖLJNING– Skölj din adapter varje vecka

- Skölj den gula adaptorn varje vecka så att läkemedlet inte klumpar ihop sig och blockerar sprayen genom munstycket.
- Låt inte tryckbehållaren bli blöt.
- Förbered inhalatorn igen efter sköljning.

Sköljning, steg 1	Sköljning, steg 2
Avlägsna tryckbehållaren och ställ den åt sidan. Låt den inte bli blöt.	Avlägsna skyddskåpan.
	

Sköljning, steg 3	Sköljning, steg 4
<p>Skölj igenom munstycket med varmt vatten i 30 sekunder och skölj sedan igenom toppen av adaptern i 30 sekunder. <b>Skölj i totalt 60 sekunder.</b></p> 	<p><b>Skaka av så mycket vatten som möjligt.</b></p>  <p><b>Torka inte av med en handduk eller pappersnäsduk.</b></p>

Sköljning, steg 5	Sköljning, steg 6
<p>Titta efter läkemedelsklumpar i adaptern och munstycket. Om det finns några klumpar, upprepa sköljningssteg 3 till 5.</p> 	<p>Lufttorka helst över natten. Ställ <b>inte</b> tillbaka tryckbehållaren i adaptern om den fortfarande är fuktig.</p> 

Sköljning, steg 7	Sköljning, steg 8
<p>När adaptern har torkat ska du <b>först sätta tillbaka skyddskåpan</b> och sedan försiktigt trycka ner tryckbehållaren i adaptern.</p> 	<p>Förbered inhalatorn igen genom att spraya <b>2 testpuffar</b>. Skaka mellan varje testpuff.</p> <div data-bbox="973 1478 1220 1612" style="background-color: #f9a825; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> <p><b>x2 totalt Skaka och testpuffa</b></p> </div>