

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trixeo Aerosphere 5 mikrogramów/14,4 mikrograma/160 mikrogramów aerozol inhalacyjny, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza dawka inhalacyjna (dawka dostarczona, która wydostaje się z dozownika) zawiera 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 18 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 14,4 mikrogramom glikopironium, i 160 mikrogramów budezonidu.

Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 5,3 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego, 19,1 mikrograma glikopironiowego bromku, co odpowiada 15,3 mikrogramom glikopironium, i 170 mikrogramów budezonidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina

Biała zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Trixeo Aerosphere jest wskazany w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego w średniej dawce z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora β_2 .

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Pacjentów należy poinformować, aby przyjmowali produkt Trixeo Aerosphere codziennie, nawet jeśli nie występują objawy choroby.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku 65 lat i starszych nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ma konieczności dostosowania dawki w leczeniu astmy u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Trixeo Aerosphere u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Instrukcja stosowania

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

Ważne jest poinstruowanie pacjentów, że:

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie stosować do łagodzenia objawów ostrych

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

Paradoksalny skurcz oskrzeli

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

Pogorszenie choroby

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

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

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

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

Ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidów

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

Zaburzenia widzenia

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

Zmiana z leczenia doustnego

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów zmieniających leczenie ze steroidów doustnych, ponieważ przez dłuższy czas mogą być narażeni na ryzyko zaburzeń czynności nadnerczy. Na to ryzyko mogą być narażeni pacjenci, którzy byli leczeni dużą dawką kortykosteroidów lub otrzymywali najwyższą zalecaną dawkę kortykosteroidów wziewnych przez dłuższy czas. U tych pacjentów mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności kory nadnerczy po narażeniu na silny stres. Należy rozważyć dodatkową osłonę kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym w okresach stresu lub planowego zabiegu chirurgicznego.

Hipokaliemia

Leczenie agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię, która może wywoływać działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zaleca się szczególną ostrożność u pacjentów z ciężką postacią astmy, ponieważ to działanie może być nasilone przez niedotlenienie narządów i tkanek. Hipokaliemię może również nasilać jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi, które mogą ją wywoływać, takimi jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5).

Hiperglikemia

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

Choroby współistniejące

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

Działanie przeciwocholinergiczne

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Glikopironium jest wydalone głównie przez nerki, dlatego pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), w tym pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy wymagają dializy, powinni być leczeni tym produktem leczniczym tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ten produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2). Pacjentów tych należy monitorować w kierunku możliwych działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Zaleca się regularne monitorowanie wzrostu u dzieci otrzymujących długotrwałe leczenie wziewnymi kortykosteroidami. W przypadku spowolnienia wzrostu należy dokonać ponownej oceny leczenia

mającej na celu zmniejszenie dawki kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki pozwalającej utrzymać skuteczną kontrolę astmy, jeśli jest to możliwe. Należy dokonać starannej oceny korzyści z leczenia kortykosteroidem względem możliwego ryzyka zahamowania wzrostu. Ponadto należy rozważyć skierowanie pacjenta do pulmonologa dziecięcego.

Ograniczone dane z badań długoterminowych sugerują, że większość dzieci i młodzieży leczonych budezonidem wziewnym ostatecznie osiągnie swój docelowy wzrost osoby dorosłej. Obserwowano jednak początkowe niewielkie, ale przemijające zmniejszenie wzrostu (o około 1 cm). Na ogół występuje ono w pierwszym roku leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

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

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

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

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

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

Interakcje farmakodynamiczne

Inne leki przeciwmuskarynowe i sympatykomimetyczne

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

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

Hipokaliemia wywołana produktami leczniczymi

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

Leki β -adrenolityczne

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

Inne interakcje farmakodynamiczne

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Nie ma doświadczenia w stosowaniu ani danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania propelentu norfluranu (HFA-134a) u ludzi w okresie ciąży lub karmienia piersią. Jednak badania dotyczące wpływu HFA-134a na reprodukcję oraz rozwój zarodka i płodu u zwierząt nie wykazały klinicznie znaczących działań niepożądanych.

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

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa charakteryzuje się efektem klasy kortykosteroidów, leków przeciwocholinergicznymi i β_2 -mimetyków, związanym z poszczególnymi składnikami skojarzenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów z astmą były: ból głowy (2,2%), dysfonia (1,9%) i zakażenie układu moczowego (1,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin	Częstość występowania
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zakażenie układu moczowego Kandydoza jamy ustnej	Często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nadwrażliwość Obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często Częstość nieznana

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

Dzieci i młodzież

Łącznie 128 pacjentów z populacji młodzieży z niekontrolowaną astmą, w wieku od 12 do <18 lat zostało włączonych do dwóch badań KALOS i LOGOS, trwających od 24 do 52 tygodni we wszystkich grupach terapeutycznych (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa stosowania u młodzieży był podobny jak w całej populacji badania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

W dwóch badaniach III fazy trwających od 24 do 52 tygodni (KALOS i LOGOS) wszystkie grupy terapeutyczne wykazywały szybki początek działania leku, co zostało wykazane poprzez poprawę

wartości FEV₁ po 5 minutach w dniu 1. w porównaniu z wartością początkową. W przypadku produktu Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów średnia zmiana względem wartości początkowej w obrębie grupy wyniosła 161 ml (95% CI: 145, 177) i 180 ml (95% CI: 162, 197) odpowiednio w badaniach KALOS i LOGOS.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Trixeo Aerosphere oceniono u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z niewystarczająco kontrolowaną astmą w dwóch randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, KALOS i LOGOS.

Badania KALOS i LOGOS były dwoma badaniami trwającymi od 24 do 52 tygodni (KALOS: 2 144 uczestników poddanych randomizacji i leczeniu; 65% kobiet, średni wiek 52 lata [zakres: od 12 do 80 lat], 24% uczestników w wieku 65 lat i starszych; i LOGOS: 2 167 uczestników poddanych randomizacji i leczeniu; 61% kobiet, średni wiek 52 lata [zakres: od 12 do 80 lat], 19% uczestników w wieku 65 lat i starszych), obejmującymi cztery grupy terapeutyczne, w których porównywano dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę produktu leczniczego Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów, produktu leczniczego Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramów, formoterolu fumaranu dwuwodnego/budezonidu podawanych w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (ang. metered dose inhaler, MDI) (FOR/BUD MDI) 5/160 mikrogramów oraz FOR/BUD MDI 4,5/160 mikrogramów. Przed randomizacją pacjenci otrzymywali FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramów w dawce dwie inhalacje dwa razy na dobę podczas 4-tygodniowego okresu wstępnego w obu badaniach. Do podawania FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramów wykorzystywano taki sam inhalator i technologię Aerosphere dostarczania leku, jak w produkcie Trixeo Aerosphere.

Oba badania przeprowadzono u pacjentów z astmą w wieku 12 lat i starszych, u których nadal występowały objawy choroby i którzy nie uzyskali wystarczającej kontroli astmy, co zostało potwierdzone całkowitym wynikiem kwestionariusza kontroli astmy (ang. Asthma Control Questionnaire, ACQ)-7 $\geq 1,5$ pomimo leczenia średnią lub dużą dawką kortykosteroidu wziewnego (ang. inhaled corticosteroid, ICS)/długo działającego agonisty receptorów β_2 -adrenergicznych (ang. long-acting β_2 -agonist, LABA) i wartością FEV₁ przed przyjęciem leku rozszerzającego oskrzela wynoszącą $<80\%$ wartości należnej u uczestników w wieku ≥ 18 lat lub $<90\%$ wartości należnej u uczestników w wieku od 12 do <18 lat.

Mediana czasu trwania astmy u pacjentów uczestniczących w badaniu KALOS wynosiła 16 lat (zakres: 1-74), wyjściowa średnia wartość FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 59% wartości należnej (odchylenie standardowe [SD] 12%), a wyjściowy średni wynik kwestionariusza ACQ-5 wyniósł 2,49 (SD 0,66). W roku poprzedzającym przystąpienie do badania 33% pacjentów doświadczyło 0 ciężkich zaostrzeń, u 46% pacjentów wystąpiło 1 ciężkie zaostrzenie, a u 21% pacjentów wystąpiły ≥ 2 ciężkie zaostrzenia. W chwili włączenia do badania 57% pacjentów stosowało średnią dawkę ICS w skojarzeniu z LABA, a 43% pacjentów stosowało dużą dawkę ICS w skojarzeniu z LABA.

Mediana czasu trwania astmy u pacjentów uczestniczących w badaniu LOGOS wynosiła 15 lat (zakres: 1-76), wyjściowa średnia wartość FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 59% wartości należnej (SD 13%), a wyjściowy średni wynik kwestionariusza ACQ-5 wyniósł 2,49 (SD 0,66). W roku poprzedzającym przystąpienie do badania 51% pacjentów doświadczyło 0 ciężkich zaostrzeń, u 40% pacjentów wystąpiło 1 ciężkie zaostrzenie, a u 9% pacjentów wystąpiły ≥ 2 ciężkie zaostrzenia. W chwili włączenia do badania 73% pacjentów stosowało średnią dawkę ICS w skojarzeniu z LABA, a 26% pacjentów stosowało dużą dawkę ICS w skojarzeniu z LABA.

W łącznej populacji badań KALOS i LOGOS w roku poprzedzającym przystąpienie do badania 42% pacjentów doświadczyło 0 ciężkich zaostrzeń, u 43% pacjentów wystąpiło 1 ciężkie zaostrzenie, a ≥ 2 ciężkie zaostrzenia wystąpiły u 15% pacjentów. W chwili włączenia do badania 65% pacjentów

stosowało średnią dawkę ICS w skojarzeniu z LABA, a 34% pacjentów stosowało dużą dawkę ICS w skojarzeniu z LABA.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w poszczególnych badaniach, KALOS i LOGOS, była zmiana względem wartości początkowych w porannej minimalnej wartości FEV₁ przed podaniem dawki w okresie 24 tygodni podczas stosowania produktu leczniczego Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w porównaniu ze zbiorczymi danymi grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD.

Pierwszorzędowym zbiorczym punktem końcowym w oparciu o połączoną analizę badań KALOS i LOGOS była częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy podczas stosowania produktu Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w porównaniu ze zbiorczymi danymi grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD.

Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym w badaniach KALOS i LOGOS była zmiana FEV₁ AUC₀₋₃ w okresie 24 tygodni względem wartości początkowych podczas stosowania produktu Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w porównaniu ze zbiorczymi danymi grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD.

Wpływ na czynność płuc

W obu badaniach KALOS i LOGOS leczenie produktem Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w porównaniu z połączonymi grupami terapeutycznymi otrzymującymi FOR/BUD spowodowało statystycznie istotną poprawę zmiany w porannej minimalnej wartości FEV₁ przed podaniem dawki oraz zmiany FEV₁ AUC₀₋₃ w okresie 24 tygodni względem wartości początkowych (patrz tabela 2).

Tabela 2: Analizy czynności płuc – badania KALOS i LOGOS

	KALOS		LOGOS	
Leczenie ¹	Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 µg (N=594)	FOR/BUD zbiorczo ² (N=1 208)	Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 µg (N=585)	FOR/BUD zbiorczo ² (N=1 192)
Zmiana w porannej minimalnej wartości FEV ₁ (ml) przed przyjęciem dawki w okresie 24 tygodni względem wartości początkowej				
n	593	1 204	582	1 183
Średnia zmiana LS	155	99	171	74
Różnica	56		97	
95% CI	(31, 82)		(70, 123)	
Wartość p	<0,001 ³		<0,001 ³	
Zmiana w FEV ₁ AUC ₀₋₃ (ml) w okresie 24 tygodni względem wartości początkowej				
n	593	1 205	582	1 186
Średnia zmiana LS	308	239	345	232
Różnica	69		112	
95% CI	(44, 94)		(87, 138)	
Wartość p	<0,001 ³		<0,001 ³	

¹Podawane jako dwie inhalacje dwa razy na dobę

²Zbiorczo dla FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramów i FOR/BUD MDI 4,5/160 mikrogramów

³Statystycznie istotna według procedury kontrolnej błędów I rodzaju

AUC₀₋₃=pole pod krzywą 0 do 3 godzin; CI=przedział ufności; FEV₁=natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; N=liczba pacjentów w grupie terapeutycznej; n=liczba pacjentów bez brakującej wartości w okresie 24 tygodni

W połączonej analizie badań KALOS i LOGOS leczenie produktem Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów (N=1 179) spowodowało zwiększenie porannej minimalnej wartości FEV₁

przed przyjęciem dawki w okresie 24 tygodni o 166 ml względem wartości początkowej (średnia zmiana LS) w porównaniu z 90 ml w połączonych grupach terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD (różnica: 76 ml, 95% CI: 57, 94). Podobną poprawę zaobserwowano w odniesieniu do zmiany FEV₁ AUC₀₋₃ w okresie 24 tygodni względem wartości początkowych w połączonej analizie badań KALOS i LOGOS, porównując Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów z połączonymi grupami otrzymującymi FOR/BUD (różnica: 90 ml, 95% CI: 72, 108). Poprawa czynności płuc utrzymywała się przez okres 52 tygodni.

Wpływ na ciężkie zaostrzenia choroby

Występowanie zaostrzeń astmy oceniano w całym 52-tygodniowym okresie leczenia. Ciężkie zaostrzenia astmy zdefiniowano jako nasilenie objawów astmy wymagające leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym przez co najmniej 3 dni, wizyty na oddziale ratunkowym lub pilnej wizyty lekarskiej z leczeniem kortykosteroidem o działaniu ogólnoustrojowym, hospitalizacji i (lub) zakończone zgonem.

W połączonej analizie badań KALOS i LOGOS leczenie produktem Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie (14%) rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w porównaniu z wynikiem uzyskanym w połączonych grupach terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD (patrz tabela 3).

Tabela 3: Częstość występowania ciężkich zaostrzeń – połączona analiza badań KALOS i LOGOS

	Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 µg	FOR/BUD¹ zbiorczo
Całkowita populacja	N=1 179	N=2 400
Liczba (%) pacjentów z co najmniej 1 zdarzeniem	398 (34%)	914 (38%)
Liczba zdarzeń	612	1 444
Skorygowana roczna częstość zdarzeń	0,54	0,63
Współczynnik częstości w porównaniu z grupą porównawczą (95% CI)	0,86 (0,76; 0,97)	
Wartość p	0,012 ²	
Pacjenci z ≥1 ciężkimi zaostrzeniami w poprzednim roku	N=665	N=1 367
Liczba (%) pacjentów z co najmniej 1 zdarzeniem	255 (38%)	590 (43%)
Liczba zdarzeń	419	976
Skorygowana roczna częstość zdarzeń	0,62	0,72
Współczynnik częstości w porównaniu z grupą porównawczą (95% CI)	0,86 (0,74; 1,00)	
Pacjenci bez ciężkich zaostrzeń w poprzednim roku	N=514	N=1 033
Liczba (%) pacjentów z co najmniej 1 zdarzeniem	143 (28%)	324 (31%)
Liczba zdarzeń	193	468
Skorygowana roczna częstość zdarzeń	0,46	0,55
Współczynnik częstości w porównaniu z grupą porównawczą (95% CI)	0,83 (0,68; 1,02)	

CI=przedział ufności; N=liczba pacjentów w grupie terapeutycznej

¹Zbiorczo dla FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramów i FOR/BUD MDI 4,5/160 mikrogramów

² Statystycznie istotna według procedury kontrolnej błędów I rodzaju.

Kontrola astmy i jakość życia związana ze stanem zdrowia

Kontrolę astmy i jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano w każdym badaniu za pomocą kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-5 i ACQ-7) oraz kwestionariusza oceny jakości życia z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ+12).

W połączonej analizie badań KALOS i LOGOS wszystkie grupy terapeutyczne wykazywały poprawę wyników dotyczących kontroli objawów i jakości życia związanej ze stanem zdrowia względem oceny początkowej, na co wskazywały zmiany w wynikach ACQ-7 i AQLQ+12. Odsetek pacjentów, u których uzyskano minimalną klinicznie istotną różnicę (ang. minimum clinically important difference, MCID; $\geq 0,5$) w ACQ-7, wyniósł 70% dla produktu Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w porównaniu z 65% dla połączonych grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD w okresie 24 tygodni (iloraz szans [OR] 1,26; 95% CI: 1,08; 1,47). Odsetek pacjentów, u których uzyskano MCID $\geq 0,5$ w AQLQ+12, wyniósł 58% dla produktu Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w porównaniu z 57% dla połączonych grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD w okresie 24 tygodni (OR 1,10; 95% CI: 0,94; 1,29). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, oceniana za pomocą kwestionariusza ACQ-5 (zawierającego 5 pytań dotyczących objawów z kwestionariusza ACQ-7) był podobny jak w przypadku kwestionariusza ACQ-7 w okresie 24 tygodni.

Dzieci i młodzież

Łącznie 128 pacjentów z populacji młodzieży w wieku od 12 do <18 lat z niekontrolowaną astmą zostało zrandomizowanych w badaniach KALOS i LOGOS oraz było leczonych dwiema inhalacjami dwa razy na dobę produktu leczniczego Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów (N=30) lub produktu leczniczego Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramów (N=19) w porównaniu z dwiema inhalacjami dwa razy na dobę FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramów lub FOR/BUD MDI 4,5/160 mikrogramów, rozpatrywanymi łącznie (N=79).

W badaniach KALOS i LOGOS, przed rozpoczęciem badania, 72% pacjentów z populacji młodzieży przyjmowało średnią dawkę ICS w skojarzeniu z LABA, a 27% przyjmowało dużą dawkę ICS w skojarzeniu z LABA. Zmiana względem wartości początkowych w porannej minimalnej wartości FEV₁ przed podaniem dawki w okresie 24 tygodni wyniosła 344 ml podczas stosowania produktu leczniczego Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w porównaniu z 289 ml zbiorczo dla grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD (różnica 55 ml, 95% CI: -58, 169). Zmiana FEV₁ AUC₀₋₃ w okresie 24 tygodni względem wartości początkowych dla produktu leczniczego Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów wyniosła 459 ml w porównaniu z 404 ml zbiorczo dla grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD (różnica 56 ml, 95% CI: -51, 162). U pacjentów z populacji młodzieży, którzy otrzymali leczenie produktem Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów, częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy wyniosła 0,19 w porównaniu z 0,38 zbiorczo dla grup terapeutycznych otrzymujących FOR/BUD (współczynnik częstości 0,51, 95% CI: 0,18; 1,48). W zbiorczej analizie badań KALOS i LOGOS nie zaobserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności pomiędzy pacjentami z populacji młodzieży a całą populacją badania.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego formoterolu fumaran dwuwodny/glikopirynium/budezonid w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w astmie (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wpływ komory inhalacyjnej

Stosowanie tego produktu leczniczego z komorą inhalacyjną Aerochamber Plus Flow-Vu u zdrowych ochotników zwiększyło całkowitą ekspozycję ogólnoustrojową (mierzoną za pomocą AUC_{0-t}) na budezonid i glikopirynium odpowiednio o 33% i 55%, natomiast ekspozycja na formoterol nie

zmieniła się. U zdrowych ochotników z dobrą techniką inhalacyjną ekspozycja ogólnoustrojowa nie zwiększyła się podczas korzystania z komory inhalacyjnej.

Wchłanianie

Budezonid

Po wziewnym podaniu tego produktu leczniczego pacjentom z astmą, mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia budezonidu w osoczu (T_{max}) wyniosła około 40 minut. Stan stacjonarny jest osiągany po około 1 dniu wielokrotnego podawania tego produktu leczniczego, a stopień ekspozycji jest około 1,3 razy większy niż po podaniu pierwszej dawki.

Glikopironium

Po wziewnym podaniu tego produktu leczniczego pacjentom z astmą T_{max} glikopironium wyniósł około 6 minut. Stan stacjonarny jest osiągany po około 2,4 dnia wielokrotnego podawania tego produktu leczniczego, a stopień ekspozycji jest około 2 razy większy niż po podaniu pierwszej dawki.

Formoterol

Po wziewnym podaniu tego produktu leczniczego pacjentom z astmą T_{max} formoterolu wyniósł około 1,5 godziny. Stan stacjonarny jest osiągany po około 2 dniach wielokrotnego podawania tego produktu leczniczego, a stopień ekspozycji jest około 1,9 razy większy niż po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

Budezonid

Szacowana pozorna objętość dystrybucji budezonidu w stanie stacjonarnym wynosi około 930 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Budezonid wiąże się z białkami osocza w około 90%.

Glikopironium

Szacowana pozorna objętość dystrybucji glikopironium w stanie stacjonarnym wynosi około 5 000 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. W zakresie stężeń 2-500 nmol/l wiązanie glikopironium z białkami osocza wynosiło od 43% do 54%.

Formoterol

Szacowana pozorna objętość dystrybucji formoterolu w stanie stacjonarnym wynosi około 2 700 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. W zakresie stężeń 10-500 nmol/l wiązanie formoterolu z białkami osocza wynosiło od 46% do 58%.

Metabolizm

Budezonid

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

Glikopironium

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

Formoterol

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

Eliminacja

Budezonid

Budezonid jest wydalany w drodze przemian metabolicznych katalizowanych głównie przez enzym CYP3A4. Metabolity budezonidu są wydalone z moczem w postaci wolnej lub sprzężonej. W moczu wykryto tylko nieznaczną ilość budezonidu w postaci niezmienionej. Efektywny okres półtrwania budezonidu, określony na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wynosił około 5,2 godziny.

Glikopironium

Pod podaniem dożylnym dawki 0,2 mg glikopirynium znakowanego radioizotopem 85% dawki podanego leku wykryto w moczu 48 godzin po podaniu; część radioaktywności wykryto także w żółci. Efektywny okres półtrwania glikopirynium, ustalony na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wynosił około 12 godzin.

Formoterol

Wydalanie formoterolu badano u sześciu zdrowych osób po jednoczesnym podaniu doustnym i dożylnym formoterolu znakowanego radioizotopem. W tym badaniu 62% formoterolu znakowanego radioizotopem było wydalone z moczem, natomiast 24% było wydalone z kałem. Efektywny okres półtrwania formoterolu, określony na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wyniósł około 11 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, rasa/grupa etniczna i masa ciała

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Ekspozycja na budezonid, glikopironium i formoterol u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek oraz z zaburzeniami czynności nerek do stopnia umiarkowanego (początkowy szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego [ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR] 40-221 ml/min) była badana u ograniczonej liczby pacjentów z astmą w badaniu farmakokinetyki populacyjnej. Czynność nerek nie miała wpływu na ekspozycję na budezonid, glikopironium i formoterol, jednak wyniki te należy interpretować z zachowaniem ostrożności z powodu małej wielkości próby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia torebki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowanie zawierające 1 pojemnik ze 120 dawkami.

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1498/004 120 dawek

EU/1/20/1498/005 360 dawek (3 opakowania po 120 dawek)

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 sierpnia 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18 września 2026

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