

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trixeo Aerosphere 5 mikrogramů/7,2 mikrogramu/160 mikrogramů suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (dávka podaná z dávkovače) obsahuje formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů, glycopyrronii bromidum 9 mikrogramů, odpovídající glycopyrronium 7,2 mikrogramu a budesonidum 160 mikrogramů.

To odpovídá odměřené dávce formoteroli fumaras dihydricus 5,3 mikrogramu, glycopyrronii bromidum 9,6 mikrogramu, odpovídající glycopyrronium 7,7 mikrogramu a budesonidum 170 mikrogramů .

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu.

Bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Trixeo Aerosphere je indikován k udržovací léčbě u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) kteří nejsou adekvátně léčeni kombinací inhalačního kortikosteroidu a dlouhodobě působícího agonisty beta2 nebo kombinací dlouhodobě působícího agonisty beta2 a dlouhodobě působícího muskarinového antagonisty (účinky na kontrolu příznaků a prevenci exacerbací viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená a maximální dávka jsou dvě inhalace dvakrát denně (dvě inhalace ráno a dvě inhalace večer).

Jestliže dojde k vynechání dávky, má být dávka podána co nejdříve a další dávku je třeba podat v obvyklém čase. Dvojnásobná dávka se nemá používat, aby nahradila vynechanou dávku.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávkování u starších pacientů není třeba (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Tento léčivý přípravek může být používán v doporučeném dávkování u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Tento přípravek může být také používán v doporučené dávce u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění

vyžadující dialýzu pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převažuje nad potenciálním rizikem (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Tento léčivý přípravek může být používán v doporučené dávce u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být používán pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převažuje nad potenciálním rizikem (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Použití tohoto léčivého přípravku u dětí a dospívajících (do 18 let) v indikaci CHOPN není relevantní.

Způsob podání

Inhalační podání.

Návod k použití

K zajištění správného podávání léčivého přípravku je třeba, aby lékař nebo jiný zdravotnický pracovník ukázal pacientovi, jak inhalátor správně používat a pravidelně kontrolovat správnost inhalační techniky pacienta. Pacientovi má být doporučeno, aby si pozorně přečetl příbalovou informaci a postupoval podle návodu k použití, který je uveden v příbalové informaci.

Poznámka: Je důležité pacienty poučit o následujícím:

- Nepoužívat inhalátor v případě, že se vysoušedlo, které je uvnitř fóliového sáčku, z tohoto sáčku vysype. Pro dosažení nejlepších výsledků má mít inhalátor před použitím pokojovou teplotu.
- Připravit inhalátor k použití protřepáním a uvolněním čtyř dávek do vzduchu před prvním použitím nebo uvolnit dvě dávky do vzduchu, pokud nebyl inhalátor používán po dobu delší než sedm dní, po čištění inhalátoru jednou týdně nebo spadl na zem.
- Po inhalaci dávky si vypláchnout ústa vodou, aby se minimalizovalo riziko výskytu orofaryngeálního sooru. Obsah léčivého přípravku nepolykat.

Po stisknutí přípravku Trixeo Aerosphere se odměřený objem z tlakového obalu uvolní velkou rychlostí. Když pacient ve stejnou chvíli inhaluje přes náustek, léčivá látka se spolu s vdechovaným vzduchem dostane do dýchacích cest.

Pacienti, pro které je obtížné koordinovat stisknutí dávkovače a nádech, mohou k optimalizaci podání přípravku použít přípravek Trixeo Aerosphere s inhalačním nástavcem. Přípravek Trixeo Aerosphere může být používán s inhalačním nástavcem Aerochamber Plus Flow-Vu (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Není určeno pro akutní použití

Tento léčivý přípravek není indikován k léčbě akutních epizod bronchospasmu, tj. jako záchranná léčba.

Paradoxní bronchospasmus

Podávání formoterolu/glykopyrronia/budesonidu může vyvolat paradoxní bronchospasmus s časnými pískoty a dušností po podání dávky a může být život ohrožující. Pokud se objeví paradoxní

bronchospasmus, má být léčba tímto přípravkem ihned ukončena. Pacienta je třeba vyšetřit a uvažovat o jiných léčebných možnostech.

Zhoršení onemocnění

Doporučuje se, aby léčba tímto přípravkem nebyla náhle ukončována. Pokud pacient(ka) shledá léčbu neúčinnou, je třeba v léčbě pokračovat a vyhledat lékařskou pomoc. Častější používání úlevových bronchodilatačních přípravků naznačuje zhoršení základního onemocnění a vyžaduje přehodnocení léčby. Náhlé a progredující zhoršování příznaků CHOPN je potenciálně život ohrožující a pacient má podstoupit neodkladné lékařské vyšetření.

Kardiovaskulární účinky

Kardiovaskulární účinky, jako jsou srdeční arytmie, např. fibrilace síní a tachykardie, mohou být pozorovány po podání antagonistů muskarinových receptorů a sympatomimetik, včetně glykopyrronia nebo formoterolu. Tento léčivý přípravek má být používán s opatrností u pacientů s klinicky významným nekontrolovaným a závažným kardiovaskulárním onemocněním, jako je nestabilní ischemická choroba srdeční, akutní infarkt myokardu, kardiomyopatie, srdeční arytmie a závažné srdeční selhání.

U pacientů se známým nebo předpokládaným prodloužením QTc intervalu, ať už vrozeným nebo vyvolaným léčivými přípravky (QTc > 450 milisekund u mužů nebo > 470 milisekund u žen) je třeba postupovat opatrně.

Systémové účinky kortikosteroidů

U jakýchkoli inhalačních kortikosteroidů se mohou objevit systémové účinky, zejména při vysokých dávkách předepsaných dlouhodobě. Tyto účinky se s menší pravděpodobností vyskytnou při inhalační léčbě než u perorálních kortikosteroidů. Možné systémové účinky zahrnují Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, supresi nadledvin, snížení minerální kostní denzity, kataraktu a glaukom. Možný výskyt systémových účinků na minerální kostní denzitu je třeba vzít v úvahu zejména u pacientů užívajících vysoké dávky kortikosteroidů po delší dobu, kteří mají souběžné rizikové faktory pro osteoporózu.

Poruchy zraku

Při systémovém a lokálním užívání kortikosteroidů mohou být hlášeny poruchy zraku. Pokud se u pacienta objeví příznaky jako rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, je třeba zvážit vyšetření u očního lékaře z důvodu vyhodnocení možných příčin, které mohou zahrnovat kataraktu, glaukom nebo vzácná onemocnění, jako je centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), které byly hlášeny po použití systémových a topických kortikosteroidů (viz bod 4.8).

Přechod z perorální terapie

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům přecházejících z perorálních kortikosteroidů, protože u těchto pacientů může po delší dobu trvat riziko snížené funkce nadledvin. Riziko může být také u pacientů, kteří vyžadují léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů nebo dlouhodobou léčbu nejvyšší doporučenou dávkou inhalačních kortikosteroidů. Jsou-li tyto pacienti vystaveni silnému stresu, mohou

vykazovat známky a příznaky nedostatečnosti nadledvin. Během období stresu nebo plánovaného chirurgického zákroku je třeba zvážit dodatečnou léčbu systémovými kortikosteroidy.

Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů s CHOPN užívajících inhalační kortikosteroidy bylo pozorováno zvýšení výskytu pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují důkazy o zvýšeném riziku pneumonie se zvyšující se dávkou steroidů, avšak toto nebylo jednoznačně prokázáno ve všech studiích.

Neexistují žádné přesvědčivé klinické důkazy o rozdílech ve velikosti rizika vzniku pneumonie mezi inhalačními kortikosteroidy.

Lékaři mají dávat pozor na možný rozvoj pneumonie u pacientů s CHOPN, protože klinické příznaky těchto infekcí se překrývají s příznaky exacerbace CHOPN.

Rizikové faktory pro pneumonii u pacientů s CHOPN zahrnují kouření, vyšší věk, nízký index tělesné hmotnosti (BMI) a těžkou CHOPN.

Hypokalemie

Léčba β_2 -agonisty může vést k potenciálně závažné hypokalemii. To má potenciál vyvolat nepříznivé kardiovaskulární účinky. U těžké CHOPN se doporučuje zvláštní opatrnost, protože tento účinek může být zesílen hypoxií. Hypokalemie může být také zesílena souběžnou léčbou jinými léčivými přípravky, které mohou vyvolat hypokalemii, jako jsou deriváty xanthinu, steroidy a diuretika (viz bod 4.5).

Hyperglykemie

Inhalace vysokých dávek β_2 -sympatomimetik může vyvolat zvýšenou glykemii. Proto má být u pacientů s diabetem během léčby sledována glykemie podle zavedených pokynů.

Souběžné klinické stavy

U pacientů s tyreotoxikózou má být tento léčivý přípravek používán s opatrností.

Anticholinergní účinky

Vzhledem k anticholinergním účinkům tohoto léčivého přípravku, má být používán s opatrností u pacientů se symptomatickou hyperplazií prostaty, retencí moči nebo glaukomem s uzavřeným úhlem. Pacienty je třeba informovat o známkách a symptomech akutního glaukomu s uzavřeným úhlem a též je třeba pacienty informovat, aby přestali používat tento léčivý přípravek a ihned kontaktovali svého lékaře, pokud se některý z těchto symptomů nebo známek objeví.

Souběžné podávání tohoto přípravku s jinými léčivými přípravky obsahujícími anticholinergní látky se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že glykopyrronium je převážně vylučováno ledvinami, pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), včetně pacientů v konečném stádiu renálního

onemocnění vyžadujícím dialýzu, mají tento léčivý přípravek používat pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převažuje nad potenciálním rizikem (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být tento léčivý přípravek používán pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převažuje nad potenciálním rizikem (viz bod 5.2). Tyto pacienty je třeba sledovat kvůli případným nežádoucím účinkům.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Klinické studie lékových interakcí s tímto léčivým přípravkem nebyly provedeny, avšak předpokládá se, že potenciál pro metabolické interakce je na základě studií *in-vitro* nízký (viz bod 5.2).

Formoterol v terapeuticky relevantních koncentracích neinhibuje enzymy CYP450 (viz bod 5.2). Budesonid a glykopyrronium v terapeuticky relevantních koncentracích neinhibují ani neindukují enzymy CYP450.

Metabolismus budesonidu je primárně zprostředkován CYP3A4 (viz bod 5.2). Očekává se, že společná léčba se silnými inhibitory CYP3A, např. itraconazol, ketokonazol, inhibitory HIV proteázy a přípravky obsahující kobicistat zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků a je třeba se jim vyhnout, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů; v takovém případě mají být pacienti sledováni kvůli systémovým nežádoucím účinkům kortikosteroidů. Pro krátkodobou léčbu (1-2 týdny) je klinický význam omezený.

Omezené údaje o této interakci pro vysoké dávky inhalovaného budesonidu naznačují, že může dojít k výraznému zvýšení plazmatických koncentrací (v průměru čtyřnásobně), jestliže je itraconazol 200 mg jednou denně podáván souběžně s inhalačním budesonidem (jednotlivá dávka 1000 mikrogramů).

Vzhledem k tomu, že se glykopyrronium eliminuje převážně ledvinami, mohou se potenciálně objevit lékové interakce s léčivými přípravky, které ovlivňují renální exkreci. V podmínkách *in-vitro* je glykopyrronium substrátem pro renální transportéry OCT2 a MATE1/2K. Účinek cimetidinu, modelový inhibitor OCT2 a MATE1, na chování glykopyrronia po inhalaci prokázal omezené zvýšení celkové systémové expozice (AUC_{0-t}) o 22 % a mírný pokles renální clearance o 23 % při souběžném podávání cimetidinu.

Farmakodynamické interakce

Jiná antimuskarinika a sympatomimetika

Souběžné podávání tohoto léčivého přípravku s jinými léčivými přípravky obsahujícími anticholinergika a/nebo dlouhodobě působící β_2 -sympatomimetikum nebylo studováno a souběžné podávání se nedoporučuje, protože může zesílit známé nežádoucí účinky vyvolané inhalačními antagonisty muskarinových receptorů nebo β_2 -sympatomimetiky (viz bod 4.4 a bod 4.9).

Souběžné užívání dalších beta-adrenergických léčivých přípravků může mít potenciálně aditivní účinky; proto je nutná opatrnost, jestliže jsou souběžně s formoterolem předepisovány další beta-adrenergní léčivé přípravky.

Hypokalemie vyvolaná léčivými přípravky

Souběžná léčba přípravky, včetně derivátů xanthinu, steroidů a draslík nešetřícími diuretiky může potencovat možnou počáteční hypokalemii (viz bod 4.4). Hypokalemie může u pacientů léčených digitalisovými glykosidy zvýšit dispozici k arytmiím.

β -adrenergní blokátory

β -adrenergní blokátory (včetně očních kapek) mohou oslabit nebo inhibovat účinek formoterolu. Souběžné použití β -adrenergních blokátorů má být vyloučeno, pokud očekávaný přínos nepřevažuje nad potenciálním rizikem. Pokud je vyžadováno použití β -adrenergních blokátorů, preferují se kardioselektivní β -adrenergní blokátory.

Další farmakodynamické interakce

Souběžná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, antihistaminiky, inhibitory monoaminoxidázy, tricyklickými antidepresivy a fenothiaziny může prodloužit QT interval a zvýšit riziko ventrikulárních arytmií. Kromě toho může L-dopa, L-tyroxin, oxytocin a alkohol narušit srdeční toleranci vůči beta2-sympatomimetikům.

Souběžná léčba inhibitory monoaminoxidázy, včetně léčivých přípravků s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, může vyvolat hypertenzní reakce.

U pacientů, kterým je souběžně podávána anestezie halogenovanými uhlovodíky, existuje zvýšené riziko arytmií.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici adekvátní údaje nebo jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání budesonidu, glykopyrronia a formoterolu těhotným ženám.

Údaje o použití inhalačního budesonidu u více než 2500 exponovaných těhotenství nenaznačují žádné zvýšené teratogenní riziko spojené s používáním budesonidu. Jednodávkové studie u lidí ukázaly, že velmi malé množství glykopyrronia prochází placentární bariérou

Neexistují žádné zkušenosti nebo bezpečnostní údaje o používání hnacího plynu norfluranu (HFA134a) během těhotenství nebo kojení. Studie účinnosti HFA134a na reprodukční funkce a embryofetální vývoj u zvířat však neodhalily žádné klinicky významné nežádoucí účinky.

S přípravkem Trixeo Aerosphere nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxikologie na zvířatech. Bylo prokázáno, že budesonid projevuje embryofetální toxicitu u potkanů a králíků, což je skupinový účinek glukokortikoidů. Při velmi vysokých dávkách/hladinách systémové expozice vyvolal formoterol implantační ztráty, vedl ke snížení porodní hmotnosti a zkrácení časného postnatálního přežití, glykopyrronium nemělo žádné významné účinky na reprodukci (viz bod 5.3).

Je třeba zvážit podávání tohoto léčivého přípravku těhotným ženám pouze pokud očekávaný přínos pro matku převažuje nad možnými riziky pro plod.

Kojení

Klinická farmakologická studie prokázala, že inhalovaný budesonid se vylučuje do mateřského mléka. Budesonid však nebyl detekován ve vzorcích krve kojenců. Na základě farmakokinetických parametrů se plazmatická koncentrace u dítěte odhaduje na méně než 0,17 % plazmatické koncentrace matky. Proto se neočekávají žádné účinky budesonidu u kojenců, jejichž matky dostávají terapeutické dávky tohoto léčivého přípravku. Není známo, zda se glykopyrronium nebo formoterol vylučují do lidského mateřského mléka. Byly hlášeny případy vylučování glykopyrronia a formoterolu do mateřského mléka u laboratorních potkanů.

Podávání tohoto léčivého přípravku ženám, které kojí, má být zváženo pouze tehdy, pokud je očekávaný přínos pro matku větší než jakékoli možné riziko pro dítě (viz bod 5.3).

Fertilita

Studie na laboratorních potkanech prokázaly nežádoucí účinky na fertilitu pouze při dávkách vyšších, než je maximální expozice formoterolu u člověka (viz bod 5.3). Budesonid a glykopyrronium jednotlivě neměly žádné nežádoucí účinky na fertilitu laboratorních potkanů. Je nepravděpodobné, že podávání tohoto léčivého přípravku v doporučeném dávkování ovlivňuje fertilitu u lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Trixeo Aerosphere nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluze strojů je však třeba vzít v úvahu, že závrať patří mezi méně časté nežádoucí účinky.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil je charakterizován kortikosteroidními, anticholinergními a β_2 -adrenergními skupinovými účinky jednotlivých složek v kombinaci. Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u pacientů používajících tento léčivý přípravek byly penumonie (4,6 %), bolest hlavy (2,7 %) a infekce močových cest (2,7 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulkový seznam nežádoucích účinků je založen na zkušenostech s tímto léčivým přípravkem v klinických studiích a na zkušenostech s jednotlivými složkami.

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/1000$), vzácné ($\geq 10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky podle frekvence a tříd orgánových systémů (SOC)

Třídy orgánových systémů	Preferovaný termín	Frekvence
<i>Infekce a infestace</i>	Orální kandidóza Pneumonie	Časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Hypersenzitivita	Méně časté
	Angioedém	Není známo
<i>Endokrinní poruchy</i>	Známky nebo příznaky systémových účinků glukokortikosteroidů, např. hypofunkce nadledvin	Velmi vzácné
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hyperglykemie	Časté
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Úzkost Nespavost	Časté
	Deprese Agitovanost Neklid Nervozita	Méně časté
	Abnormální chování	Velmi vzácné
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy	Časté
	Závrať Tremor	Méně časté
<i>Poruchy oka</i>	Rozmazané vidění (viz bod 4.4)	Není známo
	Katarakta Glaukom	
	Palpitace	Časté

<i>Srdeční poruchy</i>	Angina pectoris Tachykardie Srdeční arytmie (fibrilace síní, supraventrikulární tachykardie a extrasystoly)	Méně časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Dysfonie Kašel	Časté
	Podráždění hrdla Bronchospasmus	Méně časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Nauzea	Časté
	Sucho v ústech	Méně časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Tvorba modřin	Méně časté
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Svalové křeče	Časté
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Infekce močových cest	Časté
	Retence moči	Méně časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Bolest na hrudi	Méně časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pneumonie

Studie KRONOS byla 24týdenní studie, která zahrnovala celkem 1896 pacientů se středně těžkou až velmi těžkou CHOPN (průměrná post-BDT FEV₁ 50 % náležitě hodnoty (n.h.), standardní odchylka [SD] 14 %), u 26 % pacientů došlo k exacerbaci CHOPN v roce před vstupem do studie. Výskyt potvrzených příhod pneumonie hlášených do 24 týdnů byl 1,9 % (12 pacientů) u přípravku Trixeo Aerosphere (n = 639); 1,6 % (10 pacientů) u dihydrátu formoterol-fumarátu/glykopyrronia (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogramů (n = 625); 1,9 % (6 pacientů) u dihydrátu formoterol-fumarátu/budesonidu (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogramů (n = 314) a 1,3 % (4 pacienti) u open-label dihydrátu formoterol-fumarátu/budesonidu v Turbuhaleru (FOR/BUD) TBH 6/200 mikrogramů (n = 318). S přípravkem Trixeo Aerosphere ve studii KRONOS nebyly žádné případy pneumonie s následkem úmrtí.

Studie ETHOS byla 52týdenní studie, která zahrnovala celkem 8529 pacientů (v populaci hodnocení bezpečnosti) se středně těžkou až velmi těžkou CHOPN a anamnézou středně těžkých nebo těžkých exacerbací během předchozích 12 měsíců (průměrná hodnota post-BDT FEV₁ 43 % n. h. , SD 10 %). Výskyt potvrzené pneumonie byl 4,2 % (90 pacientů) u přípravku Trixeo Aerosphere (n = 2144); 3,5 % (75 pacientů) u dihydrátu formoterol-fumarátu/glykopyrronia/budesonidu (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 mikrogramů (n = 2124); 2,3 % (48 subjektů) u FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogramů (n = 2125) a 4,5 % (96 subjektů) u FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramů (n = 2136). Ve studii ETHOS došlo během fáze léčby k pěti případům pneumonie s následkem úmrtí (dva případy u FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80; tři případy u FOR/GLY MDI a žádný případ u přípravku Trixeo Aerosphere).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Trixeo Aerosphere může vést k zesíleným anticholinergním a/nebo β_2 -adrenergním příznakům a symptomům, z nichž jsou nejčastější rozmazané vidění, sucho v ústech, nevolnost, svalové křeče, třes, bolesti hlavy, palpitace a systolická hypertenze. Při dlouhodobém používání v nadměrných dávkách se mohou objevit systémové účinky glukokortikosteroidů.

Při předávkování tímto léčivým přípravkem neexistuje žádná specifická léčba. Pokud dojde k předávkování, je na místě podpůrná léčba pacienta doplněná vhodným monitorováním podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, sympatomimetika v kombinaci s anticholinergiky, včetně trojkombinací s kortikosteroidy, ATC kód: R03AL11.

Mechanismus účinku

Přípravek Trixeo Aerosphere obsahuje budesonid, glukokortikosteroid a dvě bronchodilatační látky: glykopyrronium, dlouhodobě působící muskarinový antagonist (anticholinergikum) a formoterol, dlouhodobě působící β_2 -sympatomimetikum.

Budesonid je glukokortikosteroid, který má při vdechování rychlý (během několika hodin) protizánětlivý účinek závislý na dávce v dýchacích cestách.

Glykopyrronium je dlouhodobě působící muskarinový antagonist, který se často označuje jako anticholinergikum. Hlavním místem působení anticholinergik jsou muskarinové receptory umístěné v dýchacích cestách. V dýchacích cestách vyvolává farmakologické účinky inhibicí receptoru M3 hladkého svalu, což vede k bronchodilataci. Antagonismus je kompetitivní a reverzibilní. Prevence bronchokonstrikce vyvolané methylcholinem a acetylcholinem závisela na dávce a trvala více než 12 hodin.

Formoterol je selektivní β_2 -sympatomimetikum, které vede u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest při vdechování k rychlé a dlouhodobě působící relaxaci hladkého svalstva dýchacích cest. Bronchodilatační účinek je závislý na dávce s nástupem účinku během 1-3 minut po inhalaci. Trvání účinku je nejméně 12 hodin po použití jedné dávky.

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Trixeo Aerosphere byla hodnocena u pacientů se středně těžkou až velmi těžkou CHOPN ve dvou randomizovaných studiích s paralelními skupinami ETHOS a KRONOS. Obě studie byly multicentrické, dvojitě zaslepené. Pacienti byli symptomatictí s hodnocením podle COPD Assessment Test (CAT) skóre ≥ 10 při léčbě dvěma nebo více udržovacími terapiemi denně po dobu nejméně 6 týdnů před screeningem.

Studie ETHOS byla 52týdenní studie (n = 8588 randomizovaných pacientů; 60 % mužů, průměrný věk 65 let), která porovnávala dvě inhalace z přípravku Trixeo Aerosphere dvakrát denně, dihydrát formoterol-fumarátu/glykopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogramů a dihydrát formoterol-fumarátu/budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogramů. Pacienti měli středně těžkou až velmi těžkou CHOPN (post-BDT $FEV_1 \geq 25$ % až < 65 % n. h.) a v roce před screeningem museli mít pacienti v anamnéze jednu nebo více středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN. Podíl pacientů se středně těžkou, těžkou a velmi těžkou CHOPN byl 29 %, 61 %, resp. 11 %. Průměrná výchozí hodnota FEV_1 ve všech skupinách byla 1021-1066 ml a během screeningu bylo průměrné post-BDT FEV_1 43 % n. h. a průměrné skóre CAT bylo 19,6. Primárním cílovým parametrem studie ETHOS

byla míra středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN při léčbě přípravkem Trixeo Aerosphere ve srovnání s FOR/GLY MDI a FOR/BUD MDI.

Studie KRONOS byla 24týdenní studie (n = 1902 randomizovaných pacientů; 71 % mužů, průměrný věk 65 let), která porovnávala dvě inhalace z přípravku Trixeo Aerosphere dvakrát denně, FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogramů, FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramů a open label aktivní komparátor dihydrát formoterol-fumarátu /budesonid Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 mikrogramů. Pacienti měli středně těžkou až velmi těžkou CHOPN (post-BDTFEV₁ ≥ 25 % až < 80 % n. h.). Podíl pacientů se středně těžkou, těžkou a velmi těžkou CHOPN byl 49 %, 43 %, resp. 8 %. Průměrná výchozí hodnota FEV₁ ve všech skupinách byla 1050-1193 ml a během screeningu bylo průměrné post-BDT FEV₁ 50 % n. h., více než 26 % pacientů uvedlo v anamnéze jednu nebo více středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN v uplynulém roce a průměrné skóre CAT bylo 18,3. U části subjektů došlo k prodloužení studie o 28 týdnů na dobu až 52 týdnů léčby. Primárními cílovými parametry studie KRONOS byla při léčbě hodnota FEV₁ plochy pod křivkou v závislosti na čase od 0-4 hodin (FEV₁ AUC₀₋₄) po dobu 24 týdnů pro přípravek Trixeo Aerosphere ve srovnání s FOR/BUD MDI a změna hodnoty FEV₁ před podáním ranní dávky (trough) ve srovnání s výchozí hodnotou během 24 týdnů pro přípravek Trixeo Aerosphere ve srovnání s FOR/GLY MDI.

Při vstupu do studie byly nejčastějšími léky k léčbě CHOPN hlášenými ve studiích ETHOS a KRONOS ICS + LABA + LAMA (39 %, 27 %) ICS + LABA (31 %, 38 %) a LAMA + LABA (14 % 20 %).

Vliv na exacerbace

Středně těžké nebo těžké exacerbace:

V 52týdenní studii ETHOS přípravek Trixeo Aerosphere významně snížil roční míru středně těžkých/těžkých exacerbací v průběhu léčby o 24% (95% CI: 17, 31; p < 0,0001) ve srovnání s FOR/GLY MDI (poměr; 1,08 vs. 1,42 příhod na pacientorok) a o 13 % (95% CI: 5, 21; p = 0,0027) ve srovnání s FOR/BUD MDI (poměr; 1,08 vs. 1,24 příhod na pacientorok).

Přínosy pozorované u roční míry středně těžkých/těžkých exacerbací CHOPN během 24 týdnů ve studii KRONOS byly obecně konzistentní s přínosy pozorovanými ve studii ETHOS. Zlepšení ve srovnání s FOR/GLY MDI bylo statisticky významné; avšak zlepšení ve srovnání s FOR/BUD MDI a FOR/BUD TBH nedosáhlo statistické významnosti.

Těžké exacerbace (vedoucí k hospitalizaci nebo úmrtí):

Ve studii ETHOS snížil přípravek Trixeo Aerosphere absolutně roční míru těžkých exacerbací při léčbě o 16 % (95% CI: -3, 31; p = 0,0944) ve srovnání s FOR/GLY MDI (poměr; 0,13 vs. 0,15 příhod na pacientorok) a významně snížil roční míru těžkých exacerbací při léčbě o 20 % (95% CI: 3, 34; p = 0,0221) ve srovnání s FOR/BUD MDI (poměr; 0,13 vs. 0,16 příhod na pacientorok).

V obou studiích byl přínos na prevenci exacerbací pozorován u pacientů se středně těžkou, těžkou a velmi těžkou CHOPN.

Vlivy na plicní funkce

Ve studiích ETHOS a KRONOS zlepšil přípravek Trixeo Aerosphere funkci plic (FEV₁) při léčbě ve srovnání s FOR/GLY MDI i FOR/BUD MDI (viz tabulka 2 pro studii ETHOS a tabulka 3 pro studii KRONOS). V obou studiích přetrvával účinek po dobu 24 týdnů léčby, resp. po dobu 52 týdnů léčby u studie ETHOS.

Tabulka 2: Analýzy plicních funkcí - ETHOS (spirometrická dílčí studie)

	Trixeo Aerosphere (n = 747)	FOR/GLY MDI (n = 779)	FOR/GLY MDI (n = 755)	Rozdíl v léčbách 95% CI	
				Trixeo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI

Trough FEV ₁ (ml) během 24 týdnů, LS průměrná změna od výchozí hodnoty (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) p < 0,0001	76 ml (58, 94) p < 0,0001 [#]
FEV ₁ AUC ₀₋₄ během 24 týdnů; průměrná změna od výchozí hodnoty (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p < 0,0001 [#]	99 ml (82, 117) p < 0,0001

hodnota p není upravena na multiplicitu v hierarchickém testovacím plánu

LS = nejmenší čtverce, SE = standardní odchylka, CI = interval spolehlivosti, n = počet v populaci Intent-to-Treat

Tabulka 3: Analýzy plicních funkcí - KRONOS

	Trixeo Aerosph ere (n = 639)	FOR/G LY MDI (n = 625)	FOR/B UD MDI (n = 314)	FOR/B UD TBH (n = 318)	Rozdíl v léčbách 95% CI		
					Trixeo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD TBH
Trough FEV ₁ (ml) během 24 týdnů, LS průměrná změna od výchozí hodnoty (SE)	147 (6,5)	125 (6,6)	73 (9,2)	88 (9,1)	22 ml (4, 39) p = 0,0139	74 ml (52, 95) p < 0,0001	59 ml (38, 80) p < 0,0001 [#]
FEV ₁ AUC ₀₋₄ během 24 týdnů; průměrná změna od výchozí hodnoty (SE)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6, 38) p = 0,1448 [#]	104 ml (77, 131) p < 0,0001	91 ml (64, 117) p < 0,0001

hodnota p není upravena pro multiplicitu v hierarchickém testovacím plánu

LS = nejmenší čtverce, SE = standardní odchylka, CI = interval spolehlivosti, n = počet v populaci Intent-to-Treat

Úleva od příznaků

Ve studii ETHOS se skóre průměrné výchozí hodnoty dušnosti pohybovalo od 5,8 - 5,9 ve všech léčebných skupinách. Přípravek Trixeo Aerosphere významně zlepšil dušnost (měřeno podle fokálního skóre Transition Dyspnoea Index (TDI) po dobu 24 týdnů) ve srovnání s FOR/GLY MDI (0,40 jednotek; 95% CI: 0,24; 0,55; p < 0,0001) a ve srovnání s FOR/BUD MDI (0,31 jednotek; 95% CI: 0,15; 0,46; p < 0,0001). Zlepšení přetrvávalo po dobu 52 týdnů. Ve studii KRONOS se skóre průměrné výchozí hodnoty dušnosti pohybovalo od 6,3 - 6,5 ve všech léčebných skupinách. Přípravek Trixeo Aerosphere významně zlepšil dušnost během 24 týdnů ve srovnání s FOR/BUD TBH (0,46 jednotek; 95% CI: 0,16; 0,77; p = 0,0031). Zlepšení ve srovnání s FOR/GLY MDI, resp. FOR/BUD MDI nedosáhla statistické významnosti.

Kvalita života související se zdravím

Ve studii ETHOS přípravek Trixeo Aerosphere významně zlepšil zdravotní stav u daného onemocnění (podle celkového skóre St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) po dobu 24 týdnů ve srovnání s FOR/GLY MDI (zlepšení -1,62; 95% CI: -2,27; -0,97; p < 0,0001) i ve srovnání s FOR/BUD MDI (zlepšení -1,38; 95% CI: -2,02; -0,73; p < 0,0001). Zlepšení přetrvávala po dobu 52 týdnů. Ve studii KRONOS nedosáhla zlepšení ve srovnání s FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI a FOR/BUD TBH statistické významnosti.

Použití záchranné medikace

Ve studii ETHOS přípravek Trixeo Aerosphere významně snížil použití záchranné medikace v průběhu léčby po dobu 24 týdnů ve srovnání s FOR/GLY MDI (rozdíl mezi léčbami -0,51 inhalací/den; 95% CI: -0,68; -0,34; p < 0,0001) i pro FOR/BUD MDI (rozdíl mezi

léčbami-0,37 inhalací/den; 95% CI: -0,54; -0,20; $p < 0,0001$). Snížení přetrvávalo po dobu 52 týdnů. Ve studii KRONOS nebyly rozdíly ve srovnání s FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI, resp. FOR/BUD TBH statisticky významné.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trixeo Aerosphere u všech podskupin pediatrické populace u CHOPN (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po inhalačním podání kombinace formoterolu, glykopyrronia a budesonidu byla farmakokinetika jednotlivých složek podobná farmakokinetice léčivých látek podávaných samostatně.

Vliv inhalačního nástavce

Použití tohoto léčivého přípravku s inhalačním nástavcem Aerochamber Plus Flow-Vu u zdravých dobrovolníků zvýšilo celkovou systémovou expozici budesonidu a glykopyrroniumu (podle měření AUC_{0-t}) o 33 % resp. 55 %, zatímco expozice formoterolu se nezměnila. U pacientů s dobrou inhalační technikou nebyla systémová expozice při použití inhalačního nástavce zvýšena.

Absorpce

Budesonid

Po inhalačním podání tohoto léčivého přípravku subjektům s CHOPN bylo dosaženo C_{max} budesonidu přibližně za 20 až 40 minut. Ustáleného stavu je dosaženo během 1 dne po opakovaném podání tohoto léčivého přípravku a expozice je přibližně 1,3krát vyšší než po podání první dávky.

Glykopyrronium

Po inhalačním podání tohoto léčivého přípravku subjektům s CHOPN bylo dosaženo C_{max} glykopyrronia přibližně za 6 minut. Ustáleného stavu je dosaženo během 3 dnů po opakovaném podání tohoto léčivého přípravku a expozice je přibližně 1,8krát vyšší než po podání první dávky.

Formoterol

Po inhalačním podání tohoto léčivého přípravku subjektům s CHOPN bylo dosaženo C_{max} formoterolu přibližně za 40 až 60 minut. Ustáleného stavu je dosaženo během 2 dnů po opakovaném podání tohoto léčivého přípravku a expozice je přibližně 1,4krát vyšší než po podání první dávky.

Distribuce

Budesonid

Podle populační farmakokinetické analýzy je odhadovaný distribuční objem budesonidu v ustáleném stavu 1200 l. Vazba na plazmatické bílkoviny je u budesonidu přibližně 90 %.

Glykopyrronium

Podle populační farmakokinetické analýzy je odhadovaný distribuční objem glykopyrronia v ustáleném stavu je 5500 l. V rozmezí koncentrací 2 až 500 nmol/l se vazba glykopyrronia na plazmatické bílkoviny pohybovala v rozmezí od 43 % do 54 %.

Formoterol

Podle populační farmakokinetické analýzy je odhadovaný distribuční objem formoterolu v ustáleném stavu 2400 l. V rozmezí koncentrací 10 až 500 nmol/l se vazba formoterolu na plazmatické bílkoviny pohybovala v rozmezí od 46 % do 58 %.

Biotransformace

Budesonid

Budesonid prochází do značné míry (přibližně 90 %) biotransformací při prvním průchodu játry na metabolity s nízkou glukokortikoidní aktivitou. Glukokortikoidní aktivita hlavních metabolitů, 6β-hydroxy-budesonidu a 16α-hydroxy-prednisolonu, je méně než 1 % aktivity budesonidu.

Glykopyrroonium

Podle literatury a *in-vitro* studie na lidských hepatocytech hraje metabolismus malou roli při celkové eliminaci glykopyrroonia. Bylo zjištěno, že CYP2D6 je hlavním isoenzymem, který se podílí na metabolismu glykopyrroonia.

Formoterol

Metabolismus formoterolu je primárně zprostředkován přímou glukuronidací a O-demethylací, následovanou konjugací na neaktivní metabolity. Sekundární metabolické dráhy zahrnují deformylaci a konjugaci se sulfátem. CYP2D6 a CYP2C byly identifikovány jako primárně odpovědné za O-demethylaci.

Eliminace

Budesonid

Budesonid je vylučován ve formě metabolitů tvořených převážně enzymovým systémem CYP3A4. Metabolity budesonidu jsou vylučovány močí jako takové nebo konjugované. V moči byla nalezena pouze nepatrná množství nezměněného budesonidu. Terminální poločas eliminace budesonidu odvozený z populační farmakokinetické analýzy byl 5 hodin.

Glykopyrroonium

Po i.v. podání dávky 0,2 mg radioaktivně značeného glykopyrroonia bylo v moči 48 hodin po podání dávky nalezeno 85 % dávky a část radioaktivity byla nalezena ve žluči. Terminální poločas eliminace glykopyrroonia po inhalaci ústy odvozený z populační farmakokinetické analýzy byl 15 hodin.

Formoterol

Vylučování formoterolu bylo studováno u šesti zdravých jedinců po souběžném perorálním, resp. i.v. podání radioaktivně značeného formoterolu. V této studii bylo 62 % radioaktivně značeného formoterolu vyloučeno močí, 24 % radioaktivně značeného formoterolu bylo vyloučeno do stolice. Terminální poločas eliminace formoterolu odvozený z populační farmakokinetické analýzy byl 10 hodin.

Zvláštní populace

Věk, pohlaví, rasa/etnická příslušnost a tělesná hmotnost

Na základě vlivu věku, pohlaví nebo tělesné hmotnosti na farmakokinetické parametry budesonidu, glykopyrroonia a formoterolu není nutná úprava dávkování. Mezi zdravými Japonci, Číňany a západními subjekty nebyly významné rozdíly v celkové systémové expozici (AUC) pro jednotlivé složky přípravku. Pro jiné etnické skupiny nebo rasy nejsou k dispozici dostatečné farmakokinetické údaje.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie s tímto léčivým přípravkem u pacientů s poruchou funkce jater. Vzhledem k tomu, že budesonid a formoterol jsou primárně eliminovány metabolizací v játrech, lze očekávat zvýšenou expozici u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Glykopyrroonium se primárně vylučuje ze systémového oběhu renální exkrecí a nelze očekávat, že by porucha funkce jater vedla ke změnám systémové expozice.

Porucha funkce ledvin

Studie hodnotící vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku budesonidu, glykopyrroonia a formoterolu nebyly provedeny.

Vliv poruchy funkce ledvin na expozici budesonidu, glykopyrroonia a formoterolu po dobu až 24 týdnů byl hodnocen v populační farmakokinetické analýze. Odhadovaná rychlost glomerulární filtrace

(eGFR) se pohybovala v rozmezí 31-192 ml/min, což představuje rozsah od středně těžké poruchy až po normální funkci ledvin. Simulace systémové expozice (AUC_{0-12}) u pacientů s CHOPN se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 45 ml/min) ukazuje u glykopyrronia přibližně o 68 % zvýšení ve srovnání s pacienty s CHOPN s normální funkcí ledvin (eGFR > 90 ml/min). Bylo zjištěno, že funkce ledvin nemá vliv na expozici budesonidu nebo formoterolu. Subjekty s CHOPN s nízkou tělesnou hmotností a středně těžkou poruchou funkce ledvin mohou dosahovat přibližně dvojnásobné systémové expozice glykopyrroni.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nebyly provedeny žádné studie s kombinací budesonidu, glykopyrronia a formoterolu týkající se genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity.

V reprodukčních studiích na zvířatech bylo prokázáno, že glukokortikosteroidy, jako je budesonid, vyvolávají malformace (rozštěp patra, malformace skeletu). Tyto experimentální výsledky na zvířatech však nejsou u lidí při doporučených dávkách relevantní (viz bod 4.6). Budesonid neprokázal tumorigenní potenciál u myši. U laboratorních potkanů byl pozorován zvýšený výskyt hepatocelulárních nádorů, které se u laboratorních potkanů považují za skupinový účinek dlouhodobé expozice kortikosteroidům.

Reprodukční studie u zvířat s formoterolem odhalily poněkud sníženou plodnost u samic laboratorních potkanů při vysoké systémové expozici a zvýšenou ztrátu březosti, sníženou schopnost přežívání v časném postnatálním stádiu a nižší porodní hmotnost při značně vyšší systémové expozici ve srovnání s klinickým použitím. Mírné zvýšení výskytu leiomyomů dělohy bylo pozorováno u laboratorních potkanů a myši léčených formoterolem; což je účinek, který je u hlodavců považován za skupinový účinek při dlouhodobé expozici vysokým dávkám β_2 -sympatomimetik.

Reprodukční studie na zvířatech s glykopyrroniem prokázaly nižší hmotnost plodů u laboratorních potkanů a králíků, a byl pozorován malý nárůst tělesné hmotnosti u mláďat laboratorních potkanů před odstavením při podstatně vyšších systémových expozicích ve srovnání s klinickým použitím. U laboratorních potkanů a myši nebyly pozorovány žádné karcinogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Norfluran
Kolfosceryl-stearát
Chlorid vápenatý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření sáčku k použití do 3 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C. Tlakovou nádobku nepropichujte. Uchovávejte na suchém místě.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Trixeo Aerosphere je tlakový inhalátor s odměřováním dávky, sestává z hliníkové potahované tlakové nádoby, žlutého plastového dávkovače a bílého náustku s připojeným šedým plastovým krytem proti prachu a ukazatele počtu dávek. Každý inhalátor je jednotlivě zabalen ve fóliovém laminovaném sáčku, který obsahuje vysoušedlo a je vložen do krabičky.

Krabička obsahující 1 inhalátor, který obsahuje 120 dávek

Vícenásobné balení obsahující 360 (3 inhalátory po 120) dávek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tlaková nádobka se nesmí rozbít, propichovat nebo vhadzovat do ohně, i když se zdá být prázdná.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/20/1498/002 120 dávek
EU/1/20/1498/003 360 dávek (3 balení po 120)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. prosince 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA – JEDEN INHALÁTOR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramů suspenze k inhalaci v tlakovém obalu formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka obsahuje formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů, glycopyrronii bromidum 9 mikrogramů odpovídající glycopyrronium 7,2 mikrogramu a budesonidum 160 mikrogramů

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Norfluran, kolfosceryl-stearát a chlorid vápenatý.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu
120 dávek (1 inhalátor)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Inhalační podání
Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP
Použijte do 3 měsíců od otevření sáčku

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C.
Tlakový obal nepropichujte.
Uchovávejte na suchém místě.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1498/002 120 dávek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

trixeo aerosphere

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA, VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ – S BLUE BOX****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramů suspenze k inhalaci v tlakovém obalu formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka obsahuje formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů, glycopyrronii bromidum 9 mikrogramů odpovídající glycopyrronium 7,2 mikrogramu a budesonidum 160 mikrogramů

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Norfluran, kolfosceryl-stearát a chlorid vápenatý.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu
Vícenásobné balení: 360 dávek (3 balení po 120)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP
Použijte do 3 měsíců od otevření sáčku.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C.
Tlakový obal nepropichujte.
Uchovávejte na suchém místě.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1498/003 360 dávek (3 balení po 120 dávkách)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

trixeo aerosphere

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ – BEZ BLUE BOX

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramů suspenze k inhalaci v tlakovém obalu formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka obsahuje formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů, glycopyrronii bromidum 9 mikrogramů odpovídající glycopyrronium 7,2 mikrogramu a budesonidum 160 mikrogramů

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Norfluran, kolfosceryl-stearát a chlorid vápenatý.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

120 dávek (1 inhalátor). Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte do 3 měsíců od otevření sáčku.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nevystavujte teplotám vyšším než 50 °C.

Tlakový obal nepropichujte.

Uchovávejte na suchém místě.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/01/20/1498/003 360 dávek (3 balení po 120 dávkách)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

trixeo aerosphere

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIOVÝ SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramů suspenze k inhalaci v tlakovém obalu formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP
Použijte do 3 měsíců od otevření sáčku

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Inhalační podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Před použitím dobře protřepejte.
Nepolykejte vysoušedlo.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INHALÁTORU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 µg inhalace v tlakovém obalu
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Inhalační podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

4. ČÍSLO ŠARŽE

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

120 dávek

6. JINÉ

AstraZeneca

Datum otevření: _____

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA TLAKOVÉ NÁDOBCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 µg inhalace v tlakovém obalu
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Inhalační podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

120 dávek

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Trixeo Aerosphere 5 mikrogramů/7,2 mikrogramu/160 mikrogramů suspenze k inhalaci v tlakovém obalu

formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Trixeo Aerosphere a k čemu se používá
 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trixeo Aerosphere používat
 3. Jak se přípravek Trixeo Aerosphere používá
 4. Možné nežádoucí účinky
 5. Jak přípravek Trixeo Aerosphere uchovávat
 6. Obsah balení a další informace
- Návod

1. Co je přípravek Trixeo Aerosphere a k čemu se používá

Přípravek Trixeo Aerosphere obsahuje tři léčivé látky: dihydrát formoterol-fumarátu, glykopyrronium a budesonid.

- Dihydrát formoterol-fumarátu a glykopyrronium patří do skupiny léčiv nazývaných „bronchodilátory“. Bronchodilátory fungují různými způsoby tak, že uvolňují stažené svaly dýchacích cest, což usnadňuje proudění vzduchu do plic a z plic.
- Budesonid patří do skupin léků nazývaných „kortikosteroidy“. Fungují tak, že snižují zánět plic.

Přípravek Trixeo Aerosphere je suspenze k inhalaci, který se používá u dospělých pacientů s plicním onemocněním zvaným „chronická obstrukční plicní nemoc“ (nebo „CHOPN“), dlouhodobé onemocnění dýchacích cest v plicích.

Přípravek Trixeo Aerosphere se používá k usnadnění dýchání a zlepšení příznaků CHOPN, jako je dušnost, pískoty a kašel. Přípravek Trixeo Aerosphere může také předcházet vzplanutí (exacerbacím) CHOPN.

Přípravek Trixeo Aerosphere dodává léčivé látky při nádechu přímo do dýchacích cest. Pravidelné používání tohoto přípravku dvakrát denně, napomáhá zmenšení příznaků CHOPN v každodenním životě.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trixeo Aerosphere používat

Nepoužívejte přípravek Trixeo Aerosphere:

- jestliže jste alergický(á) na dihydrát formoterol-fumarátu, glykopyrronium, budesonid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Přípravek Trixeo Aerosphere se používá pravidelně jako dlouhodobá léčba CHOPN. **Nepoužívejte přípravek k léčbě náhlého záchvatu dušnosti nebo pískotů.**

Náhlé dýchací potíže

Jestliže ihned po použití přípravku Trixeo Aerosphere ucítíte svíravý pocit na hrudi, budete kašlat, sípat nebo pocítíte dušnost **ihned přestaňte přípravek používat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc** (viz „Závažné nežádoucí účinky“ v horní části bodu 4).

Jestliže máte pocit, že se vám při používání přípravku Trixeo Aerosphere zhoršuje dušnost, svíravý pocit na hrudi, sípání nebo kašel, pokračujte v užívání přípravku Trixeo Aerosphere, ale co nejdříve kontaktujte svého lékaře, protože možná budete potřebovat další léčbu.

Před použitím přípravku Trixeo Aerosphere se porad'te se svým lékařem jestliže:

- máte vysoký krevní tlak nebo srdeční potíže
- máte cukrovku
- máte infekční zánět plic
- máte poruchu štítné žlázy (nazývanou „tyreotoxikóza)
- máte nízké hladiny draslíku v krvi
- máte problémy s prostatou nebo potíže s močením
- máte poruchu očí nazývanou glaukom s uzavřeným úhlem
- máte poruchu ledvin nebo jater

Porad'te se se svým lékařem, pokud si myslíte, že se Vás cokoli z uvedeného může týkat.

Děti a dospívající

Přípravek Trixeo Aerosphere nebyl u dětí a dospívajících studován. Přípravek Trixeo Aerosphere není určen pro děti a dospívající do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Trixeo Aerosphere

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To zahrnuje i léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu a rostlinné léky. Je to proto, že přípravek Trixeo Aerosphere může ovlivnit způsob, jakým některé léky účinkují. Některé léky mohou také ovlivnit přípravek Trixeo Aerosphere nebo zvýšit pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte následující léky:

- léky nazývané beta-blokátory (např. atenolol nebo propranolol), které se používají k léčbě vysokého krevního tlaku nebo srdečních poruch nebo léky k léčbě glaukomu (např. timolol).
- léky, které se používají k léčbě plísňových infekcí - jako je ketokonazol nebo itraconazol
- léky, které se používají k léčbě infekce HIV - jako je ritonavir nebo kobicistat
- léky, které snižují hladinu draslíku v krvi. Patří mezi ně:
 - kortikosteroidy užívané ústy (např. prednisolon),
 - diuretika – léky, které zvyšují tvorbu moči (např. furosemid nebo hydrochlorothiazid), které se používají k léčbě vysokého krevního tlaku,
 - některé léky k léčbě dušnosti nazývané methylxanthiny (např. teofylin).
- jakékoli léky, které účinkují stejně jako přípravek Trixeo Aerosphere, například léky obsahující účinné látky jako tiotropium, ipratropium, aklidinium, umeklidinium, salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol nebo indakaterol. Nepoužívejte přípravek Trixeo Aerosphere, pokud již tyto léky používáte.
- léky, které se používají k léčbě poruch srdečního rytmu - jako je amiodaron
- léky které mohou prodlužovat „QT interval“ (změna elektrické aktivity srdce). Tyto léky se používají k léčbě:
 - deprese (např. inhibitory monoaminoxidázy nebo tricyklická antidepresiva),
 - bakteriálních infekcí (např. erythromycin, klarithromycin, telithromycin),
 - alergických reakcí (antihistaminika).

Pokud užíváte některý z výše uvedených léků, nebo pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka předtím, než začnete používat přípravek Trixeo Aerosphere.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Jestliže jste těhotná, nepoužívejte přípravek Trixeo Aerosphere, pokud Vám lékař neřekne jinak.

Jestliže kojíte, nepoužívejte přípravek Trixeo Aerosphere, pokud Vám lékař neřekne jinak.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že tento léčivý přípravek má vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Závratě jsou méně častým nežádoucím účinkem, který je však třeba mít na paměti při řízení nebo obsluze strojů.

3. Jak se přípravek Trixeo Aerosphere používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku se používá

Doporučená dávka je dvě inhalace dvakrát denně - dvě inhalace ráno a dvě inhalace večer.

Je důležité používat přípravek Trixeo Aerosphere každý den, i když nemáte žádné obtíže související s CHOPN.

Pamatujte: Po použití přípravku Trixeo Aerosphere si vždy vypláchněte ústa vodou, abyste odstranil(a) veškerý lék, který zůstal v ústech. Vodu vyplivněte – nepolykejte ji.

Jak přípravek používat

Přípravek Trixeo Aerosphere je určen pro inhalační podání.

Přečtěte si, prosím, pokyny k použití na konci této příbalové informace. Pokud si nejste jistý(á), jak přípravek Trixeo Aerosphere používat, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Použití přípravku Trixeo Aerosphere s nástavcem

Jestliže zjistíte, že je obtížné současně vdechnout a tisknout dávkovač, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Můžete použít „nástavec“ spolu s inhalátorem.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Trixeo Aerosphere, než jste měl(a)

Pokud jste použil(a) více přípravku Trixeo Aerosphere než jste měl(a), poraďte se ihned se svým lékařem nebo lékárníkem. Možná budete potřebovat lékařskou pomoc. Můžete si všimnout, že máte rychlejší srdeční tep než obvykle, pocitujete neklid, máte poruchy zraku, sucho v ústech, bolesti hlavy nebo pocit nevolnosti.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Trixeo Aerosphere

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Použijte dávku, jakmile si vzpomenete.

Pokud se však již blíží čas další pravidelné dávky, vynechte zapomenutou dávku. Nepoužívejte více než dva vdechy dvakrát denně.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Trixeo Aerosphere

Tento léčivý přípravek je určen k dlouhodobému používání. Přípravek je účinný pouze tehdy, pokud ho používáte.

Nepřestávejte přípravek používat, dokud Vám lékař neřekne jinak, i když se cítíte lépe, protože známky a příznaky CHOPN se mohou zase zhoršit. Porad'te se s lékařem nebo lékárníkem před tím, než přestanete přípravek používat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto léčivého přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Méně časté (může postihnout až 1 ze 100 lidí)

Okamžité dýchací potíže:

- jestliže se u Vás po použití přípravku Trixeo Aerosphere objeví potíže s dýcháním, jako je svíravý pocit na hrudi, kašel, sípání nebo dušnost, **přestaňte používat tento léčivý přípravek a ihned informujte svého lékaře.**

Alergické reakce:

- otok obličeje, zejména okolo úst (otok jazyka nebo krku, který může vést k obtížnému polykání)
- vyrážka nebo kopřivka spolu s dýchacími obtížemi
- náhlý pocit slabosti

Tyto příznaky mohou být projevem alergické reakce, která může být závažná. Přestaňte používat tento léčivý přípravek a ihned přivolejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte výše uvedené závažné nežádoucí účinky.

Další nežádoucí účinky

Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- moučnivka v ústech (druh plísňové infekce). Tomu můžete bránit vypláchnutím úst vodou ihned po použití přípravku Trixeo Aerosphere.
- pocit úzkosti
- obtížné usínání
- pocit na zvracení (nauzea)
- bolest hlavy
- kašláním nebo chrapot
- svalové křeče
- vědomí tlukotu srdce (palpitace)
- vysoké hladiny cukru v krvi (jak ukazují testy)
- bolestivé a časté močení (mohou to být příznaky infekce močových cest)
- pneumonie (zánětlivé onemocnění plic)

Informujte svého lékaře, jestliže během používání přípravku Trixeo Aerosphere trpíte některým z následujících stavů, mohou to být příznaky infekce plic:

- horečka nebo zimnice
- zvýšená produkce hlenu, změna barvy hlenu
- zasilení kašle nebo dýchacích obtíží

Méně časté (může postihnout až 1 ze 100 lidí)

- záchvěvy, třes nebo závratě
- sucho v ústech nebo mírné podráždění v krku
- tvorba modřin na kůži
- pocit neklidu, nervozity nebo podrážděnost
- deprese
- zrychlený nebo nepravidelný srdeční tep
- bolest na hrudi nebo tlak na hrudi (angina pectoris)
- potíže s močením (zadržování moči)

Velmi vzácné (může postihnout až 1 z 10 000 lidí)

- změny v chování
- vliv na nadledviny

Není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit):

- rozmazané vidění
- zakalení oční čočky (šedý zákal, katarakta)
- zvýšený nitrooční tlak (zelený zákal, glaukom)
- otok obličeje, zejména okolo úst (otok jazyka nebo krku, který může vést k obtížnému polykání)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Trixeo Aerosphere uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Trixeo Aerosphere po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici, sáčku a tlakové nádobce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Po otevření sáčku musí být inhalátor použit v průběhu 3 měsíců.

Uchovávejte inhalátor uvnitř uzavřeného sáčku - inhalátor vyjměte z uzavřeného sáčku těsně před prvním použitím. V den otevření sáčku napište datum na štítek inhalátoru na příslušné místo.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Pro dosažení nejlepších výsledků má mít inhalátor před použitím pokojovou teplotu.

Tlakový obal nedeformujte, nepropichujte ani nevhazujte do ohně, i když se Vám může zdát, že je prázdný. Nepoužívejte a neuchovávejte v blízkosti tepla nebo otevřeného ohně.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Trixeo Aerosphere obsahuje

Léčivými látkami jsou formoteroli fumaras dihydricus, glycopyrronium a budesonidum.

Jedna podaná dávka (dávka podaná z dávkovače) obsahuje formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů, glycopyrronii bromidum 9 mikrogramů odpovídající glycopyrronium 7,2 mikrogramu a budesonidum 160 mikrogramů.

Dalšími složkami jsou norfluran, kolfosceryl-stearát a chlorid vápenatý.

Jak přípravek Trixeo Aerosphere vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Trixeo Aerosphere je suspenze k inhalaci v tlakovém obalu.

Přípravek Trixeo Aerosphere se dodává v tlakové nádobce s indikátorem počtu dávek, se žlutým plastovým dávkovačem a bílým náustkem. Náustek je chráněn snímatelným šedým ochranným krytem. Přípravek Trixeo Aerosphere se dodává ve fóliovém sáčku, který obsahuje vysoušedlo a je vložen do krabičky.

Jeden inhalátor obsahuje 120 dávek, vícenásobné balení obsahuje 3 inhalátory, každý inhalátor obsahuje 120 dávek.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 10 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) Ltd
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

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Čtěte před použitím inhalátoru

NÁVOD K POUŽITÍ

TRIXEO AEROSPHERE

formoteroli fumaras dihydricus/glykopyrtronium/budesonidum
suspenze k inhalaci v tlakovém obalu
Inhalační podání

Přečtěte si, prosím, pečlivě tento návod.

Používání inhalátoru Trixeo Aerosphere se může lišit od inhalátorů, které jste dosud používal(a).

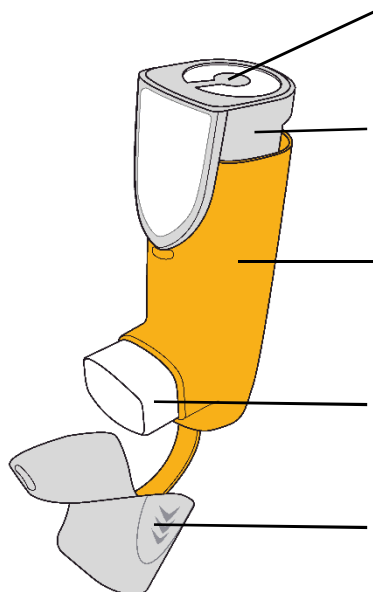
Důležité informace

- **Pouze pro inhalační podání**
- **Před prvním použitím inhalátor připravte**
- **Žlutý dávkovač čistěte jednou týdně**
- **Používejte 2 dávky léčivého přípravku ráno a 2 dávky večer**

Uchovávání inhalátoru

- Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Uchovávejte na suchém místě.
- **Neuchovávejte ve vlhkém prostředí, například v koupelně**
- Inhalátor a všechny léčivé přípravky uchovávejte mimo dosah dětí

Části inhalátoru



Ukazatel počtu dávek

Je připojen k horní části tlakové nádoby.

Tlaková nádoba (uvnitř)

Obsahuje léčivý přípravek.

Dávkovač

Obsahuje tlakovou nádobku.

Náustek

Dodává léčivý přípravek.

Kryt náustku

Chrání náustek, když se inhalátor nepoužívá.

Co udává ukazatel počtu dávek

① Ukazatel počtu dávek se sníží o jednu dávku pokaždé, když použijete dávku přípravku.

Šipka

Ukazuje počet dávek, které v inhalátoru zbývají.

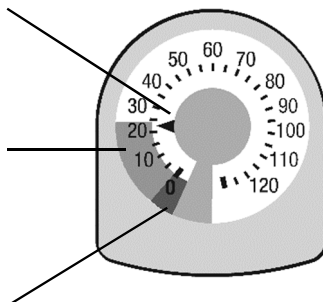
Žlutá zóna

Když šipka ukazuje na žlutou zónu, objednejte si nový inhalátor.

Červená zóna

Když šipka ukazuje na 0 a je v červené zóně, inhalátor zlikvidujte.

① **Nepoužívejte dávku, jestliže šipka ukazuje na 0, protože nepoužijete celou dávku.**



Objednání nového inhalátoru

- Objednejte nový inhalátor, když šipka ukazuje na žlutou zónu.

Likvidace inhalátoru

Inhalátor zlikvidujte podle místních pokynů:

- jestliže šipka ukazuje na 0
- nebo
- 3 měsíce po vyjmutí inhalátoru z fóliového sáčku

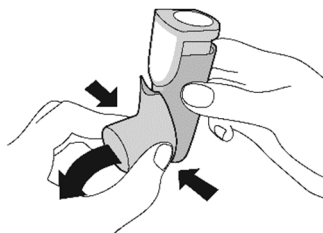
Nepoužívejte opakovaně a nepoužívejte dávkovač na nádobky léků z jiných inhalátorů. Nádobku nepropichujte a nevhazujte do ohně.

PŘED PRVNÍM POUŽITÍM - před prvním použitím je třeba inhalátor čtyřikrát stlačit

- Před prvním použitím je třeba inhalátor připravit, aby při použití bylo podáno správné množství léku.

Krok 1

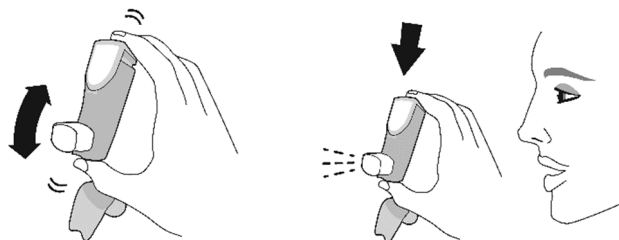
Sejměte kryt náustku.



Krok 2

Inhalátor dobře protřepejte a odstříkněte **1 testovací dávku** do vzduchu směrem od Vás. Opakujte celkem **4krát**. Před každým stlačením protřepejte.

**Celkem 4x
protřepejte a odstříkněte
testovací dávku**



ⓘ Inhalátor obsahuje dávky navíc určené pro přípravu inhalátoru. **Nevynechávejte přípravu inhalátoru.**

ⓘ Přípravu inhalátoru opakujte:

- po čištění dávkovače
- pokud inhalátor spadne na zem
- pokud inhalátor nepoužíváte déle než 7 dní

Při opakované přípravě odstříkněte **2 testovací dávky**, před každým odstříknutím dobře protřepejte.

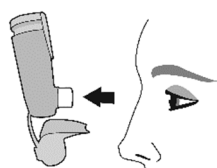
**Celkem 2x
protřepejte a odstříkněte
testovací dávku**

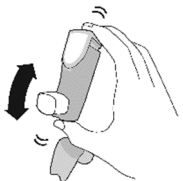
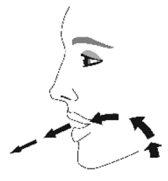
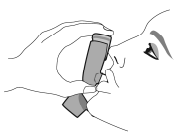
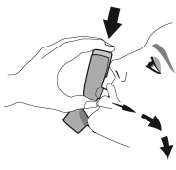

DENNÍ POUŽÍVÁNÍ, ráno a večer - inhalujte svůj lék



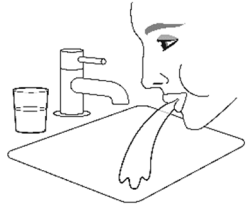
- **Denní dávka: 2 vdechy ráno a 2 vdechy večer.**
- Po inhalaci si vypláchněte ústa vodou, kvůli předcházení plísňové infekci.

Krok 1

Sejměte kryt náustku. **Před použitím zkontrolujte, zda náustek neobsahuje cizí předměty.**

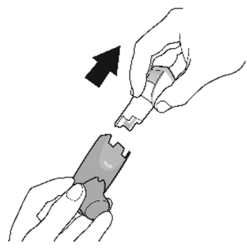
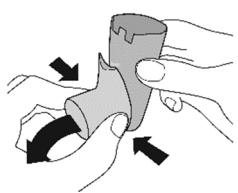


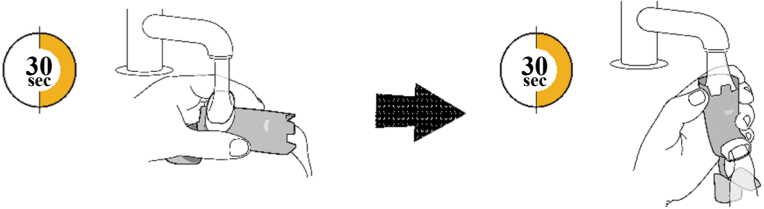

Krok 2				
<p>Před každým použitím inhalátor dobře protřeptejte.</p> 	<p>Zcela si vydechněte.</p> 	<p>Vložte náustek do úst a rty sevřete náustek. Zakloňte hlavu s jazykem položeným pod náustek.</p> 	<p>Začněte se zhluboka a pomalu nadechovat a současně jednou stlačte dávkovač. Pokračujte v nádechu, dokud můžete.</p> 	<p>Zadržte dech co nejdéle, až na 10 vteřin.</p> 

Krok 3	Krok 4	Krok 5
 <p>Opakujte krok 2 pro druhý vdech</p>	<p>Nasaďte zpět kryt náustku.</p> 	<p>Vypláchněte si ústa vodou. Vodu vyplivněte. Nepolykejte ji.</p> 

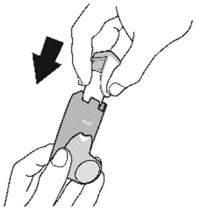
PROPLACHOVÁNÍ – jednou týdně dávkovač vypláchněte

- Každý týden vypláchněte žlutý dávkovač, aby se zde léčivý přípravek nehromadil a neucpal náustek.
- Nenechte nádobku navlhnout.
- Po vypláchnutí inhalátor znovu připravte.

1. krok	2. krok
<p>Vyjměte nádobku a odložte stranou. Dávejte pozor, aby nádobka nenavlhla.</p> 	<p>Sejměte kryt náustku.</p> 

3. krok	4. krok
<p>Nechte po dobu 30 vteřin protékat náustkem teplou vodu a dalších 30 vteřin dávkovačem. Proplachujte celkem 60 vteřin.</p> 	<p>Vytřeptejte co nejvíce vody.</p>  <p>Nesušte ručníkem nebo kapesníkem.</p>

5. krok	6. krok
<p>Podívejte se do dávkovače a náustku, zda se zde nenahromadil léčivý přípravek. Jestliže se zde přípravek nahromadil, opakujte kroky 3 až 5.</p> 	<p>Usušte volně na vzduchu, nejlépe přes noc. Nevkládejte nádobku zpět do dávkovače, pokud je ještě vlhký.</p> 

7. krok	8. krok
<p>Po usušení nasadíte nejprve kryt náustku a poté mírně zatlačte nádobku dolů do dávkovače.</p> 	<p>Při opakované přípravě odstříkněte 2 testovací dávky, před každým odstříknutím dobře protřeptejte.</p> <div style="background-color: #f9a825; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center; margin: 10px 0;"> <p>Celkem 2x protřeptejte a odstříkněte testovací dávku</p> </div>