

## **Состав**

действующие вещества: formoterol fumarate dihydrate, glycopyrronium bromide, budesonide;

1 ингаляция (доставленная доза) содержит 5 мкг формотерола fumarата дигидрата микронизированного в пересчете на 4,8 мкг безводного формотерола fumarата; 9 мкг гликопирония бромид микронизированного в пересчете на 7,2 мкг гликопирония и 160 мкг будесонида микронизированного;

это соответствует отмеренной дозе 5,3 мкг формотерола fumarата дигидрата микронизированного в пересчете на 5,1 мкг безводного формотерола fumarата; 9,6 мкг гликопирония бромид микронизированного в пересчете на 7,7 мкг гликопирония и 170 мкг будесонида микронизированного;

другие составляющие: 1,2-дистеароил-сн-глицеро-3-фосфохолин, кальция хлорида дигидрат, норфлуран (HFA-134a).

## **Лекарственная форма**

Ингаляция под давлением, суспензия.

Основные физико-химические свойства суспензия белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Лекарственные средства для лечения обструктивных болезней дыхательных путей. Адренергические средства в сочетании с антихолинергическими средствами, в том числе трехкомпонентные комбинации с кортикостероидами. Формотерола fumarата дигидрат, гликопироний бромид, будесонид. Код АТХ R03A L11.

## **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

Механизм действия

Лекарственное средство Триксео Аэросфера содержит будесонид, глюкокортикостероид и два бронхолитика - гликопироний, антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (антихолинергическое лекарственное средство), и формотерол,  $\beta_2$ -агонист длительного действия.

Будесонид - это глюкокортикостероид, который в случае ингаляционного применения оказывает быстрое (в течение нескольких часов) и противовоспалительное действие в дыхательных путях.

Гликопироний – это антагонист мускариновых рецепторов длительного действия, часто называемый антихолинергическим лекарственным средством. Основными мишенями для антихолинергических лекарственных средств являются рецепторы мускарина, содержащиеся в дыхательных путях. В дыхательных путях гликопироний проявляет фармакологические эффекты за счет угнетения М3-холинорецепторов в гладких мышцах, что приводит к бронходилатации. Антагонизм носит конкурентный и обратимый характер. В исследовании профилактика бронхоконстрикторных эффектов, вызванных метилхолин и ацетилхолин, была дозозависимой и длилась более 12 часов.

Формотерол – это селективный агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов, который в случае ингаляционного применения приводит к быстрой и длительной релаксации гладких мышц бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Бронхолитический эффект зависит от дозы; Наступление эффекта происходит в течение 1–3 минут после ингаляции. Продолжительность эффекта после применения одной дозы составляет не менее 12 часов.

#### Клиническая эффективность

Эффективность и безопасность применения лекарственного средства Триксео Аэросфера оценивали у пациентов с ХОБЛ умеренной, тяжелой или очень тяжелой степени в ETHOS и KRONOS, двух рандомизированных исследованиях с параллельными группами. Оба исследования были многоцентровыми и вдвойне слепыми. Пациенты имели балл симптомов  $\geq 10$  в соответствии с тестом по оценке ХОБЛ (CAT) и ежедневно применяли два или более поддерживающих лекарственных средств в течение по меньшей мере 6 недель до скрининга.

ETHOS представляло собой 52-недельное исследование (N = 8588 рандомизированных участников; 60% составляли мужчины, средний возраст 65 лет), в котором сравнивали две ингаляции дважды в сутки лекарственного средства Триксео Аэросфера, ГАИ формотерола fumarата дигидрата/гли5 /7,2 мкг и ГАИ формотерола fumarата дигидрата/будесонида (ФОРМ/СТР) 5/160 мкг. Пациенты имели ХОБЛ умеренной, тяжелой или очень тяжелой степени (ОФВ1 после применения бронхолитика от  $\geq 25\%$  до  $< 65\%$  прогнозируемого значения); они должны были иметь в анамнезе одно или несколько обострений ХОБЛ умеренной или тяжелой степени в течение предшествующего скрининга года. Доля пациентов с умеренным, тяжелым или очень тяжелым ХОБЛ составила 29%, 61% и 11% соответственно. Средний исходный ОФВ1 во всех группах был равен 1,021–1,066 мл; на момент скрининга среднее значение ОФВ1 после

применения бронхолитика составляло 43% прогнозируемого, а средний балл по тесту САТ равнялся 19,6. Первоначальной конечной точкой исследования ETHOS была частота обострений ХОБЛ умеренной или тяжелой степени на фоне применения лекарственного средства Триксео Аэросфера по сравнению с ГАИ ФОРМ/ГЛИ и ГАИ ФОРМ/БУД.

KRONOS - это 24-недельное исследование (N = 1902 рандомизированных участников; 71% составляли мужчины, средний возраст 65 лет), в котором сравнивали две ингаляции дважды в день лекарственного средства Триксео Аэросфера, ГАИ ФОРМ/ГЛИ 5/7,2 мкг, ДА ФОРМ/СТР 5/160 мкг и в открытом режиме сравнения с турбухалером формотерола фумарата дигидрата/будесонида (ТБХ ФОРМ/СТР) 6/200 мкг. У пациентов было ХОБЛ умеренной, тяжелой или очень тяжелой степени (ОФВ1 после применения бронхолитика от  $\geq 25\%$  до  $< 80\%$  прогнозируемого значения). Доля пациентов с умеренным, тяжелым или очень тяжелым ХОБЛ составила 49%, 43% и 8% соответственно. Средний исходный ОФВ1 во всех группах составлял 1,050–1,193 мл, а к моменту скрининга среднее значение ОФВ1 после применения бронхолитика составляло 50 % от прогнозируемого; более 26% пациентов сообщили об одном или нескольких обострениях ХОБЛ умеренной или тяжелой степени в течение последнего года и средний балл оценки симптомов по тесту САТ составил 18,3. В подгруппе участников лечения было продлено на 28 недель, то есть до 52 недель. Первичными конечными точками исследования KRONOS были значения ОФВ1 с момента времени 0 до 4 часов после применения лекарственного средства (согласно площади под фармацевтической кривой концентрация/время AUC0-4 ОФВ1) для группы применения лекарственного средства Триксео Аэросфера по сравнению с группой ГАИ ФОРМ/БУД и изменение минимального утреннего ОФВ1, измеряемого до применения препарата, по сравнению с исходным значением для группы применения лекарственного средства Триксео Аэросфера по сравнению с группой ГАИ ФОРМ/ГЛИ за 24 недели.

На момент зачисления в исследование наиболее распространенными видами лечения против ХОБЛ, о которых сообщалось в исследованиях ETHOS и KRONOS, были ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС)+ $\beta 2$ -агонист длительного действия (БАТД)+антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (МХТД2) (39 % соответственно), ИГКС+БАТД

(31%, 38% соответственно) и МХТД+БАТД (14%, 20% соответственно).

Воздействие на обострение

Обострение умеренной или тяжелой степени

В 52-недельном исследовании ETHOS у пациентов, применявших лекарственное средство Триксео Аэросфера, было зафиксировано значимое снижение годового показателя обострений умеренной/тяжелой степени во время лечения на 24% (95% ДИ: 17, 31;  $p < 0,0001$ ) в сравнении с ГАИ ФОРМ/ГЛИ (частота; 1,08 против 1,42 события на пациента в год) и на 13% (95% ДИ: 5, 21;  $p = 0,0027$ ) по сравнению с ГАИ ФОРМ/СТР (частота; 1,08 против 1,24 события на пациента в год).

Наблюдаемая польза по годовому показателю обострений ХОБЛ умеренной/тяжелой степени в течение 24 недель в исследовании KRONOS в целом соответствовала отмеченной в исследовании ETHOS. В группе лекарственного средства Триксео Аэросфера улучшения по сравнению с ГАИ ФОРМ/СЛИ были статистически значимыми, однако по сравнению с ГАИ ФОРМ/СТР и ТБХ ФОРМ/СТД не достигли статистической значимости.

Тяжелые обострения (приведшие к госпитализации или смерти)

В исследовании ETHOS у пациентов, применявших лекарственное средство Триксео Аэросфера, было зафиксировано численное снижение годового показателя тяжелых обострений во время лечения на 16% (95% ДИ: -3,31;  $p = 0,0944$ ) по сравнению с ГАИ ФОРМ/ГЛИ (частота; 0,13 против 0,15 события на пациента в год) и значимое снижение годового показателя тяжелых обострений во время лечения на 20% (95% ДИ: 3,34;  $p = 0,0221$ ) по сравнению с ГАИ ФОРМ/БУД (частота; 0,13 против 0,16 события на пациента в год).

В обоих исследованиях при применении лекарственного средства Триксео Аэросфера польза во влиянии на обострение наблюдалась у пациентов с умеренным, тяжелым или очень тяжелым ХОБЛ.

Воздействие на функцию легких

В исследовании ETHOS и KRONOS у пациентов, применявших лекарственное средство Триксео Аэросфера, было зафиксировано улучшение функции легких (ОФВ1) при лечении по сравнению с ГАИ ФОРМ/ГЛИ и ГАИ ФОРМ/БУД (см. таблицу 1 для ETHOS и таблицу 2 для KRONOS ). В обоих исследованиях наблюдался стойкий эффект в течение 24-недельного периода лечения и в течение 52 недель ETHOS.

Таблица 1

Анализ функции легких - ETHOS (спирометрическое подисследование)

Показатель	Триксео Аэросфера (N=747)	ГАИ ФОРМ/ ГЛИ (N=779)	ГАИ ФОРМ/ СТРОЙ (N=755)	Средняя разница, 95 % ДИ	
				Сравнение Триксео Аэросфера и ГАИ ФОРМ/ГЛИ	Сравнение Триксео Аэросфера и ГАИ ФОРМ/БУД
Минимальный ОФВ1 (мл) за 24 недели, изменение среднего значения, вычисленного по МНК по сравнению с исходным уровнем (СП)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 мл (25; 60)  p < 0,0001	76 мл (58; 94)  p < 0,0001 <sup>#</sup>
ОФВ1 AUC0-4 за 24 недели; изменение среднего значения, вычисленного по МНК, по сравнению с исходным уровнем (СП)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 мл (31; 66)  p < 0,0001 <sup>#</sup>	99 мл (82; 117)  p < 0,0001

p-значение не скорректировано с учетом множественности в иерархическом плане тестирования.

МНК – метод наименьших квадратов, СП – стандартная погрешность, ДИ – доверительные интервалы, N – количество человек в выборке «все рандомизированные пациенты в соответствии с назначенным лечением» (ИТТ-популяция).

Таблица 2

## Анализ функции легких - KRONOS

Показатель	Триксео Аэросфера (N=639)	ГАИ ФОРМ/ГЛИ (N = 625)	ГАИ ФОРМ/СТРОЙ (N = 314)	ТБХ ФОРМ/СТРОЙ (N = 318)	Средняя разница, 9	
					Сравнение Триксео Аэросфера и ГАИ ФОРМ/ГЛИ	Сравнение Триксео Аэросфера и ГАИ ФОРМ/Б
Минимальный ОФВ1 (мл) за 24 недели, изменение среднего значения, вычисленного по МНК по сравнению с исходным уровнем (СП)	147	125	73 (9,2)	88 (9,1)	22 мл	74 мл
	(6,5)	(6,6)			(4; 39) p = 0,0139	(52; 95) p < 0,00
ОФВ1 AUC0-4 за 24 недели, изменение среднего значения, вычисленного по МНК, по сравнению с исходным уровнем (СП)	305	288	201	214	16 мл	104 мл
	(8,4)	(8,5)	(11,7)	(11,5)	(-6; 38) p = 0,1448 #	(77; 131) p < 0,00

p-значение не скорректировано с учетом множественности в иерархическом плане тестирования.

МНК – метод наименьших квадратов, СП – стандартная погрешность, ДИ – доверительные интервалы, N – количество человек в выборке «все рандомизированные пациенты в соответствии с назначенным лечением» (ИТТ-популяция).

#### Облегчение симптома

В исследовании ETHOS исходные средние показатели одышки колебались от 5,8 до 5,9 в группах лечения. У пациентов, применявших лекарственное средство Триксео Аэросфера, было зафиксировано значительное уменьшение выраженности одышки (измеренное с помощью динамического индекса одышки (TDI) за 24 недели) по сравнению с ГАИ ФОРМ/ГЛИ (0,40 единицы; 95% ДИ: 0,24 ;0,55;  $p < 0,0001$ ) и по сравнению с ГАИ ФОРМ/БУД (0,31 единицы; 95% ДИ: 0,15; 0,46;  $p < 0,0001$ ). Улучшение поддерживалось в течение 52 недель. В исследовании KRONOS исходные средние баллы одышки колебались от 6,3 до 6,5 в группах лечения. У пациентов, применявших лекарственное средство Триксео Аэросфера, было зафиксировано значительное уменьшение выраженности одышки за 24 недели по сравнению с ТБХ ФОРМ/СТР (0,46 единицы; 95% ДИ: 0,16, 0,77;  $p = 0,0031$ ) . Улучшения по сравнению с ГАИ ФОРМ/ГЛИ и ГАИ ФОРМ/БУД не достигли статистической значимости.

#### Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья

В исследовании ETHOS у пациентов, применявших лекарственное средство Триксео Аэросфера, было зафиксировано значимое улучшение состояния здоровья связанного с болезнью (в соответствии с общим баллом по опроснику госпиталя Святого Георгия для пациентов с респираторными заболеваниями [SGRQ]) за 24 недели по сравнению с ГАИ ФОРМ/ГЛИ (улучшение -1,62; 95 % ДИ: -2,27, -0,97;  $p < 0,0001$ ) и по сравнению с ГАИ ФОРМ/БУД (улучшение -1,38, 95 % ДИ : -2,02, -0,73]; Улучшение поддерживалось в течение 52 недель. В исследовании KRONOS улучшения по сравнению с ГАИ ФОРМ/ГЛИ, ГАИ ФОРМ/СТР и ТБХ ФОРМ/СТР не достигли статистической значимости.

#### Частота применения лекарственного средства для неотложной помощи

В исследовании ETHOS у пациентов, применявших лекарственное средство Триксео Аэросфера, было зафиксировано значимое снижение частоты применения лекарственного средства для неотложной помощи во время лечения за 24 недели по сравнению с ГАИ ФОРМ/ГЛИ (разница между видами терапии: - 0,51 ингаляции/сутки 95% ДИ: -0,68; -0,34; 0,20; Снижение поддерживалось в течение 52 недель. В исследовании KRONOS различия по сравнению с ГАИ ФОРМ/ГЛИ, ГАИ ФОРМ/СТР и ТБХ ФОРМ/СТР не были статистически значимыми.

## Фармакокинетика.

После ингаляции комбинации формотерола, гликопирония и будесонида фармакокинетика каждого компонента была похожа на фармакокинетическую, которая наблюдается при введении каждого действующего вещества отдельно.

### Использование со спейсером

После применения здоровыми добровольцами этого лекарственного средства со спейсером Aerochamber Plus Flow-Vu увеличивалась общая системная экспозиция (измеренная по AUC<sub>0-t</sub>) будесонида и гликопирония на 33% и 55% соответственно, тогда как экспозиция формотерола оставалась неизменной.

### Всасывание

#### Будесонид

После ингаляционного применения этого лекарственного средства пациентами с ХОБЛ максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) будесонида наблюдалась в течение 20–40 минут. Равновесное состояние достигается через 1 день повторного применения этого лекарственного средства, а степень экспозиции примерно в 1,3 раза выше, чем после первой дозы.

#### Гликопироний

После ингаляционного применения этого лекарственного средства пациентами с ХОБЛ C<sub>max</sub> гликопирония наступала через 6 минут. Равновесное состояние достигается за 3 дня повторного применения этого лекарственного средства, а степень экспозиции примерно в 1,8 раза выше, чем после первой дозы.

#### Формотерол

После ингаляционного применения этого лекарственного средства пациентами с ХОБЛ C<sub>max</sub> формотерола наблюдалась в течение 40–60 минут. Равновесное состояние достигается за 2 дня повторного приема этого лекарственного средства, а степень экспозиции примерно в 1,4 раза выше, чем после первой дозы.

### Распределение

#### Будесонид

Согласно популяционному фармакокинетическому анализу расчетный мысленный объем распределения будесонида в равновесном состоянии составляет 1200 л. Связывание будесонида с белками плазмы крови составляет

примерно 90%.

#### Гликопироний

Согласно популяционному фармакокинетическому анализу, расчетный мысленный объем распределения гликопирония в равновесном состоянии составляет 5500 л. В диапазоне концентраций 2–500 нмоль/л связывание гликопирония с белками плазмы крови колебалось в пределах 43–54%.

#### Формотерол

Согласно популяционному фармакокинетическому анализу расчетный мысленный объем распределения формотерола в равновесном состоянии составляет 2400 л. В диапазоне концентраций 10–500 нмоль/л связывание формотерола с белками плазмы крови колебалось в пределах 46–58%.

#### Биотрансформация

##### Будесонид

Будесонид испытывает значительную (приблизительно до 90%) биотрансформацию во время первого прохождения через печень с образованием метаболитов с низкой глюкокортикостероидной активностью.

Глюкокортикостероидная активность основных метаболитов, 6-β-гидрокси-будесонида и 16-α-гидрокси-преднизолон составляет менее 1% от глюкокортикостероидной активности будесонида.

##### Гликопироний

Согласно данным научной литературы и исследованиям гепатоцитов человека *in vitro* метаболизм играет незначительную роль в общем выведении гликопиронии. Было обнаружено, что CYP2D6 является предпочтительным ферментом, участвующим в метаболизме гликопиронии.

##### Формотерол

Основной метаболизм формотерола осуществляется путем прямого глюкуронирования и O деметилирования с последующей конъюгацией с неактивными метаболитами. Вторичные метаболические пути включают деформирование и конъюгацию с сульфатами. Было установлено, что CYP2D6 и CYP2C в первую очередь ответственны за O деметилирование.

#### Вывод

##### Будесонид

Будесонид выводится путём метаболизма, преимущественно под действием катализатора, которым выступает фермент СYP3A4. Метаболиты будесонида выводятся с мочой в чистом виде или в конъюгированной форме. В моче были обнаружены лишь незначительные количества неизмененного будесонида. Эффективный конечный период полувыведения будесонида, определяемый с помощью фармакокинетического популяционного анализа, составлял 5 часов.

### Гликопироний

После введения 0,2 мг гликопирония, меченного радиоактивным изотопом, 85% дозы выводилось с мочой через 48 часов после введения; определенная часть радиоактивности также выводилась с желчью. Эффективный терминальный период полувыведения гликопирония, определенный с помощью популяционного фармакокинетического анализа, составлял 15 часов.

### Формотерол

Выведение формотерола изучалось у шести здоровых лиц после одновременного перорального и внутривенного введения формотерола, меченного радиоактивным изотопом. В этом исследовании 62% радиоактивности выводилось с мочой, а 24% с фекалиями. Эффективный период полувыведения формотерола, определенный популяционным фармакокинетическим анализом, составлял 10 часов.

### Особые группы пациентов

#### Возраст, пол, раса/этническая принадлежность и масса тела

Коррекция дозы не требуется в связи с отсутствием влияния возраста, пола или массы тела пациента на фармакокинетические параметры будесонида, гликопирония и формотерола. Среди здоровых участников японского, китайского и европейского/американского происхождения не было обнаружено значимых отличий в общей системной экспозиции (AUC) всех компонентов препарата. Недостаточно фармакокинетических данных для других этнических групп или рас.

#### Печеночная недостаточность

Фармакокинетические исследования этого лекарственного средства у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. Однако поскольку будесонид и формотерол выводятся преимущественно с участием печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать роста концентрации лекарственного средства в плазме крови. Гликопироний обычно выводится из системного кровотока путем почечной экскреции, поэтому не ожидается, что

печеночная недостаточность повлияет на его системную экспозицию.

## Почечная недостаточность

Исследования по оценке влияния почечной недостаточности на фармакокинетику будесонида, гликопирония и формотерола не проводились.

Влияние почечной недостаточности на экспозицию будесонида, гликопирония и формотерола в течение периода до 24 недель оценивали в популяционном фармакокинетическом анализе. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рШКФ) колебалась в пределах 31–192 мл/мин, что соответствует диапазону от умеренной почечной недостаточности до полного отсутствия почечной недостаточности. Моделирование системной экспозиции (AUC<sub>0-12</sub>) у пациентов с ХОБЛ с умеренной почечной недостаточностью (рККФ 45 мл/мин) указывает на приблизительное увеличение уровня гликопирония на 68% по сравнению с пациентами с ХОБЛ с нормальной функцией почек (рККФ > 90 мл/мин). Выявлено, что функция почек не влияет на экспозицию будесонида или формотерола. У пациентов с ХОБЛ с низкой массой тела и с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью системная экспозиция гликопирония может быть примерно вдвое больше.

## Показания

Триксео Аэросфера показана как поддерживающая терапия для взрослых пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) умеренной и тяжелой степени, которые не отвечают в достаточной степени на терапию комбинацией ингаляционного кортикостероида и  $\beta_2$ -агониста длительного действия или комбинацией ой действия (информацию о влиянии на контроль симптомов и профилактику обострений см. в разделе «Фармакодинамика»).

## Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам или любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе «Состав».

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами

### Фармакокинетические взаимодействия

Клинические исследования взаимодействия этого лекарственного средства с другими лекарственными средствами не проводились, однако вероятность метаболических взаимодействий считается низкой на основании исследований in

vitro (см. раздел Фармакокинетика).

Формотерол не ингибирует ферменты CYP450 в терапевтически значимых концентрациях (см. раздел «Фармакокинетика»). Будесонид и гликопироний не ингибируют и не индуцируют ферменты CYP450 в терапевтически значимых концентрациях.

Метаболизм будесонида в первую очередь опосредуется действием фермента CYP3A4 (см. раздел «Фармакокинетика»). Ожидается, что при сопутствующем применении мощных ингибиторов CYP3A, таких как итраконазол, кетоконазол, ингибиторы протеазы ВИЧ и лекарственные средства, содержащие кобицистат, увеличивается риск развития системных побочных реакций; такого сопутствующего применения следует избегать, если польза не преобладает повышенным риском развития системных побочных реакций на кортикостероиды. Если все-таки принимается решение о таком сопутствующем применении, пациенты должны находиться под наблюдением системных побочных реакций на кортикостероиды. Это наблюдение имеет ограниченное клиническое значение при краткосрочном (1–2 нед) лечении.

Ограниченные данные по указанным выше видам взаимодействия при применении высоких доз ингаляционной формы будесонида указывают на то, что возможно значительное увеличение плазменных уровней (в среднем в 4 раза), если итраконазол в дозе 200 мг 1 раз в сутки применяется вместе с ингаляционной формой будесонида (разовая доза (1000 мкг)).

Поскольку гликопироний выводится в большинстве своем почками, возможно взаимодействие этого препарата с лекарственными средствами, влияющими на механизмы почечной экскреции. In vitro гликопироний представляет собой субстрат для почечных транспортеров OAT2 и MATE1/2K. Исследование влияния циметидина, маркерного ингибитора OAT2 и MATE1, на распределение ингаляционной формы гликопирония показало ограниченное увеличение его общей системной экспозиции (AUC<sub>0-t</sub>) на 22% и незначительное снижение почечного клиренса на 23% из-за одновременного введения циметидина.

Фармакодинамические взаимодействия

Другие антимускариновые средства и симпатомиметики

Совместное применение этого лекарственного средства с другими лекарственными средствами, содержащими антихолинергические и/или β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия, не изучалось и не рекомендуется, так как оно может усиливать известные побочные реакции на ингаляционные антагонисты мускариновых рецепторов или β<sub>2</sub>-агонистов (см. Особенности применения» и

«Передозировка»).

При одновременном применении других  $\beta$ -адренергических лекарственных средств могут отмечаться потенциально аддитивные эффекты; поэтому следует быть осторожными, назначая другие  $\beta$ -адренергические лекарственные средства одновременно с формотеролом.

Гипокалиемия, вызванная лекарственными средствами

Возможна начальная гипокалиемия, которая может усиливаться при сопутствующем применении лекарственных средств, включая производные ксантина, кортикостероидами и диуретиками, не являющимися калийсберегающими (см. раздел «Особенности применения»). Гипокалиемия может усилить склонность к аритмии у пациентов, получающих гликозиды наперстянки.

$\beta$ -адреноблокаторы

$\beta$ -адреноблокаторы (в том числе глазные капли) могут ослаблять или угнетать действие формотерола. Следует избегать одновременного применения  $\beta$ -адреноблокаторов, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальные риски. Если нужны  $\beta$ -адреноблокаторы, предпочтение отдается кардиоселективным средствам этого класса.

Другие фармакодинамические взаимодействия

При одновременном применении хинидина, дизопирамида, прокаинамида, антигистаминных лекарственных средств, ингибиторов моноаминоксидазы, трициклических антидепрессантов и фенотиазина может удлиняться интервал QT и повышаться риск возникновения желудочковых аритмий. Кроме того, L-допа, L-тироксин, окситоцин и алкоголь могут ухудшать толерантность сердца к  $\beta_2$ -симпатомиметикам.

Сопутствующее применение ингибиторов моноаминоксидазы, включая лекарственные средства с подобными свойствами, такими как фуразолидон и прокарбазин, может провоцировать гипертонические реакции.

У пациентов, получающих сопутствующую анестезию с использованием галогенированных углеводородов, существует повышенный риск аритмии.

### **Особенности по применению**

Это лекарственное средство не предназначено для лечения острых состояний.

Это лекарственное средство не показано для лечения острых эпизодов бронхоспазма, то есть для неотложной помощи.

### Парадоксальный бронхоспазм

Применение формотерола/гликопирония/будесонида может вызвать парадоксальный бронхоспазм с внезапным свистящим дыханием и одышкой после введения дозы; такое состояние может быть опасно для жизни. Терапию этим лекарственным средством следует немедленно прекратить в случае возникновения парадоксального бронхоспазма. Пациента, у которого возник парадоксальный бронхоспазм, следует обследовать и в случае необходимости назначить альтернативную терапию.

### Ухудшение протекания заболевания

Не рекомендуется резко прекращать терапию этим лекарственным средством. Если пациенты считают лечение неэффективным, следует продолжить лечение, обратившись за медицинской помощью. Если пациенту приходится все чаще применять бронхолитик для облегчения симптомов, это указывает на ухудшение основного заболевания и необходимость пересмотра схемы лечения. Внезапное и прогрессирующее ухудшение симптомов ХОБЛ потенциально чревато для жизни, поэтому пациенту нужно срочно пройти медицинское обследование.

### Воздействие на сердечно-сосудистую систему

После введения антагонистов мускариновых рецепторов и симпатомиметиков, включая гликопироний и формотерол, могут наблюдаться сердечно-сосудистые эффекты, такие как нарушения сердечного ритма, например фибрилляция предсердий и тахикардия. Это лекарство нужно применять с осторожностью пациентам с клинически значимыми неконтролируемыми и тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, кардиомиопатия, нарушения ритма сердца и тяжелая сердечная недостаточность.

Следует также быть осторожными, лечя пациентов с известным или подозреваемым удлинением интервала QTc (QTc > 450 мс у мужчин или > 470 мс у женщин), независимо от того, является ли это нарушение врожденным или вызванным лекарственными средствами.

### Системные эффекты кортикостероидов

Системные эффекты могут возникать при применении любых ингаляционных кортикостероидов, особенно при высоких дозах в течение длительного периода. Вероятность возникновения таких эффектов намного меньше при применении

ингаляционных форм кортикостероидов по сравнению с пероральными. К возможным системным эффектам относятся синдром Кушинга, кушингоидные признаки, угнетение функции надпочечников, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракта и глаукома. Следует учитывать возможное влияние лекарственного средства на минеральную плотность костной ткани, особенно у пациентов, применяющих лекарственное средство в высоких дозах в течение длительного периода и имеющих сопутствующие факторы риска остеопороза.

### Нарушение зрения

При системном и местном применении кортикостероидов могут быть зарегистрированы случаи нарушения зрения. Если у пациента есть такие симптомы, как размытость зрения или другие нарушения зрения, его следует направить на консультацию к офтальмологу для установления возможной причины, которой может быть катаракта, глаукома или редкие заболевания, в частности центральная серозная хориоретинопатия; такие нарушения зрения были зарегистрированы после применения системных и местных кортикостероидов (см. «Побочные реакции»).

### Переход с пероральной терапии

Особое внимание необходимо при лечении пациентов, которые переходят с перорального применения кортикостероидов, поскольку у них на протяжении значительного времени может сохраняться риск нарушения функции надпочечников. Пациенты, требующие высокодозовой терапии кортикостероидами или длительного лечения ингаляционными кортикостероидами в наивысшей рекомендуемой дозе, также могут быть в группе риска. У таких пациентов при сильном стрессе могут возникать симптомы надпочечниковой недостаточности. Во время периодов стресса или в случае плановых хирургических вмешательств следует рассмотреть возможность дополнительного лечения системными кортикостероидами.

### Пневмония у пациентов с ХОБЛ

У пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ), получающих ингаляционные кортикостероиды, наблюдалось повышение частоты случаев пневмонии, включая пневмонию, требующую госпитализации. Существует ряд доказательств повышенного риска возникновения пневмонии при повышении дозы кортикостероида, однако это не было окончательно продемонстрировано ни в одном из исследований.

Для ингаляционных кортикостероидов отсутствуют исчерпывающие клинические доказательства разногласий по величине риска развития

пневмонии.

Врачам следует быть внимательными относительно возможного развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические признаки этого инфекционного заболевания совпадают с симптомами обострения ХОБЛ.

Факторы риска развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ включают курение, пожилой возраст, низкий индекс массы тела (ИМТ) и тяжелое ХОБЛ.

#### Гипокалиемия

При применении  $\beta$ 2-агонистической терапии возможно развитие потенциально серьезной гипокалиемии. Она может привести к побочным реакциям со стороны сердечно-сосудистой системы. Особая осторожность рекомендуется в случае тяжелого ХОБЛ, поскольку этот эффект может усиливаться гипоксией.

Гипокалиемия также может усиливаться при одновременном применении этого лекарственного средства с другими лекарственными средствами, которые могут вызвать гипокалиемию, такими как производные ксантина, стероиды и диуретики (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

#### Гипергликемия

Ингаляция  $\beta$ 2-агонистов в высоких дозах может приводить к повышению уровня глюкозы в плазме крови. Поэтому во время лечения следует контролировать уровень глюкозы в крови в соответствии с установленными рекомендациями для пациентов с сахарным диабетом.

#### Сопутствующие заболевания

Это лекарственное средство следует с осторожностью применять пациентам с тиреотоксикозом.

#### Антихолинергическая активность

Из-за его антихолинергической активности это лекарственное средство следует с осторожностью применять пациентам с симптоматической гиперплазией предстательной железы, задержкой мочи или закрытоугольной глаукомой. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах острой закрытоугольной глаукомы, а также о необходимости прекращения применения этого лекарственного средства и немедленном обращении к врачу в случае появления каких-либо из таких признаков или симптомов.

Одновременное применение этого лекарственного средства с другими лекарственными средствами, содержащими антихолинергические препараты, не

рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Почечная недостаточность

Поскольку гликопироний выводится преимущественно почками, пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин), в том числе пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей диализа, следует назначать это лекарственное средство только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальные риски (см. раздел "Фармакокинетика").

#### Печеночная недостаточность

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью следует назначать это лекарственное средство только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальные риски (см. раздел «Фармакокинетика»). Такие пациенты должны находиться под наблюдением возможных побочных реакций.

Применение в период беременности или кормления грудью.

#### Беременность

Данные по применению будесонида, гликопирония и формотерола беременными женщинами отсутствуют или ограничены.

Данные об использовании ингаляционного будесонида более 2500 беременными женщинами указывают на отсутствие повышенного тератогенного риска, связанного с будесонидом. Клинические исследования разовой дозы показали, что очень небольшое количество гликопирония преодолевает плацентарный барьер.

Отсутствует опыт или данные о проблемах безопасности при использовании пропеллента норфлурана (HFA 134a) в период беременности или кормления грудью. Однако исследование влияния HFA 134a на репродуктивную функцию и эмбриофетальное развитие у животных не выявили клинически значимых побочных реакций.

Исследования репродуктивной токсичности этого лекарственного средства на животных не проводились. Было показано, что будесонид влечет за собой эмбриофетальную токсичность у крыс и кроликов; этот эффект присущ лекарственным средствам класса глюкокортикоидов. В очень высоких дозах/при очень высоких уровнях системной экспозиции формотерол вызывал выкидыши, а также снижение массы тела младенца при рождении и постнатальной

выживаемости в ранних сроках, тогда как гликопироний не оказывал существенного влияния на репродуктивную функцию.

Назначение этого лекарственного средства беременным женщинам следует рассматривать только в том случае, если ожидаемая польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

#### Кормление грудью

Клинико-фармакологическое исследование показало, что будесонид выводится с грудным молоком. Однако он не был обнаружен в плазме крови младенцев. На основании фармакокинетических параметров концентрация будесонида в плазме крови младенца составляет менее 0,17% от концентрации в плазме крови матери. Таким образом, при кормлении грудью детей, матери которых получают терапевтические дозы этого лекарственного средства, не ожидается никаких эффектов от будесонида. Неизвестно, выводится гликопироний и формотерол с грудным молоком. Имеются данные о проникновении гликопирония и формотерола в материнское молоко у крыс.

Назначение этого лекарственного средства кормящим грудью женщинам следует рассматривать только в случае, если ожидаемая польза для матери преобладает любой возможный риск для ребенка.

#### Фертильность

Исследования на крысах показали неблагоприятное влияние формотерола на фертильность только в дозах, превышающих максимальные дозы для человека. Будесонид и гликопироний не оказывали неблагоприятного влияния на фертильность крыс. Маловероятно, что это лекарственное средство, назначенное в рекомендованных дозах, повлияет на фертильность у людей.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Лекарственное средство Триксео Аэросфера не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Однако головокружение является нечастой побочной реакцией, с которой следует учитывать при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

### **Способ применения и дозы**

#### Дозировка

Рекомендуемая и максимальная доза составляет два раза в сутки (две ингаляции утром и две ингаляции вечером).

При пропуске дозы ее следует принять как можно быстрее, а следующую дозу принять в обычное время. Не следует принимать дополнительную дозу лекарственного средства для компенсации пропущенной дозы.

### Особые группы пациентов

#### Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется (см. раздел Фармакокинетика).

#### Почечная недостаточность

Это лекарственное средство можно назначать в рекомендуемой дозе пациентам с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Его также можно назначать в рекомендованной дозе пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающимся в диализе, только если ожидаемая польза превышает потенциальные риски (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

#### Печеночная недостаточность

Это лекарственное средство можно назначать в рекомендуемой дозе пациентам с легкой и умеренной печеночной недостаточностью. Его также можно назначать в рекомендуемой дозе пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, только если ожидаемая польза превышает потенциальные риски (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

### Способ применения

Для ингаляционного использования.

#### Указания по применению

Для обеспечения правильного введения лекарственного средства Триксео Аэросфера врач или другой медицинский работник должен показать пациенту, как правильно пользоваться ингалятором; этот специалист также должен регулярно проверять правильность техники проведения ингаляции пациентом. Следует рекомендовать пациенту внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению и следовать указаниям по применению, приведенным в ней.

Примечание: Важно проинформировать пациента:

Не использовать ингалятор, если находящийся внутри мешочка из фольги влагопоглотитель высыпался из своей упаковки. Для достижения наилучших результатов перед использованием ингалятор должен находиться определенное время при комнатной температуре.

Подготовить ингалятор, встряхнув его и, направляя распыление в воздух, нажав на контейнер под давлением четыре раза перед первым применением или дважды, если ингалятор не использовался дольше семи дней, после еженедельного мытья или если ингалятор падал на пол.

Прополоскать полость рта водой после ингаляции, чтобы минимизировать риск развития орофарингеального кандидоза. Не глотать.

Во время ингаляции лекарственного средства Триксео Аэросфера часть суспензии выталкивается из аэрозольного контейнера. Когда пациент вдыхает воздух через мундштук, одновременно нажимая на ингалятор доза лекарственного средства перемещается за вдыхаемым воздухом в дыхательные пути.

Пациенты, которым тяжело скоординировать действия нажатия на ингалятор с вдыханием, могут использовать лекарственное средство Триксео Аэросфера со спейсером, чтобы обеспечить правильное введение лекарственного средства. Триксео Аэросфера можно использовать со спейсерными устройствами, включая Aerochamber Plus Flow-Vu (см. раздел «Фармакокинетика»).

Прочтите перед использованием ингалятора.

Внимательно прочтите эту инструкцию.

Ваш ингалятор Триксео Аэросфера (далее — ингалятор) может отличаться от ранее используемых ингаляторов.

Важная информация

Только для ингаляционного использования.

Подготовьте ингалятор для первого использования.

Промывайте еженедельно желтый дозатор.

Применяйте 2 ингаляции утром и 2 ингаляции вечером.

Части ингалятора

### **Индикатор количества ингаляций**

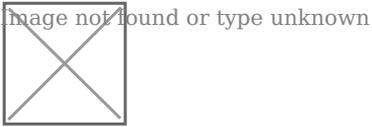
Прикреплен к верхней части контейнера под давлением.

### **Контейнер под давлением (внутри)**

Содержит лекарственное средство.

### **Дозатор**

Содержит контейнер под давлением.



### **Мундштук**

Распыляет лекарственное средство.

### **Колпачок мундштука**

Защищает мундштук, когда ингалятор не используется.

### **Показания индикатором количества ингаляций**

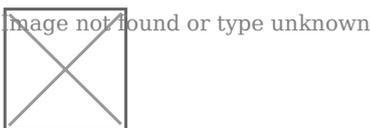
Индикатор количества ингаляций будет отсчитывать 1 дозу каждый раз, когда вы распыляете лекарственное средство.

## **Указатель доз**

Указывает на количество оставшихся ингаляций.

## **Желтая зона**

Закажите новый ингалятор, когда указатель находится в желтой зоне.



## **Красная зона**

Выбросьте ингалятор, когда указатель находится на отметке 0 в красной зоне

Не пытайтесь произвести ингаляцию, когда указатель находится на отметке 0, поскольку вы не получите полную дозу.

### **Заказ нового ингалятора**

Закажите новый ингалятор, когда указатель индикатора количества ингаляций находится в желтой зоне.

### **Выброс ингалятора**

Выбросьте ингалятор, следуя местным инструкциям, если:

индикатор количества ингаляций показывает 0

или

через 3 месяца после того, как ингалятор был извлечен из мешочка из фольги.

Не используйте дозатор с контейнерами с лекарственными средствами от других ингаляторов.

Не прокалывайте и не бросайте контейнер под давлением в огонь или мусоросжигатель.

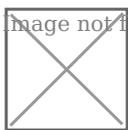
Перед первым использованием – перед первым использованием ингалятор необходимо активировать 4 раза

Перед первым использованием ингалятора активируйте его, чтобы получить необходимое количество лекарственного средства во время его использования.

### **Активация. Шаг 1**

Снимите колпачок мундштука.

Image not found or type unknown



### **Активация. Шаг 2**

Хорошо встряхните ингалятор и произведите 1 тестовое распыление в воздух в направлении от себя. Повторите 4 тестовых распыления, встряхивая ингалятор перед каждым тестовым распылением.

**x4 в общем Встряхните ингалятор и произведите тестовые распыления**

Image not found or type unknown



Дополнительные дозы предназначены для подготовки ингалятора. Не пропускайте этап подготовки.

**Повторно подготовьте ингалятор к использованию:**

Для повторной подготовки распылите 2 тестовых распыления, встряхивая ингалятор перед каждым тестовым распылением.

- после промывки дозатора
- если ингалятор упал

**x2 в целом Встряхните ингалятор и сделайте тестовые распыления**

- если не использовали его более 7 дней

**ЕЖЕДНЕВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ** – утром и вечером применяйте лекарственное средство.

Суточная доза: 2 ингаляции утром и 2 ингаляции вечером.  
Прополощите ротовую полость водой после 2 ингаляций, чтобы предотвратить грибковую инфекцию.

**Шаг 1**

Снимите колпачок мундштука. Проверьте мундштук на наличие посторонних предметов и удалите предметы перед использованием.

Image not found or type unknown



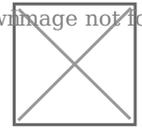
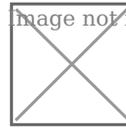
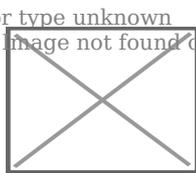
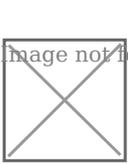
**Шаг 2**

Перед каждой ингаляцией хорошо встряхните ингалятор.

Поместите мундштук в рот и сомкните губы полностью вокруг мундштука. Наклоните голову назад, удерживая язык под мундштуком.

Начните глубоко и медленно вдыхать, делая 1 ингаляцию. Продолжайте вдыхать, пока не сможете вдохнуть.

Задержите дыхание как можно дольше до 10 секунд.

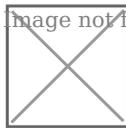


### Шаг 3 Шаг 4

### Шаг 5

Снова наденьте колпачок на мундштук.

Прополощите ротовую полость водой. Выплюньте воду. Не глотайте.



### ЕЖЕНЕДЕЛЬНАЯ ПРОМЫВКА — промывайте дозатор раз в неделю

Еженедельно промывайте желтый дозатор, чтобы лекарственное средство не накапливалось и не блокировало распыление через мундштук.

Не допускайте намокания контейнера.

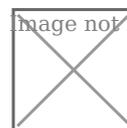
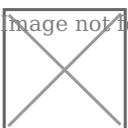
Повторно подготовьте ингалятор после промывки.

### Промывка. Шаг 1

### Промывка. Шаг 2

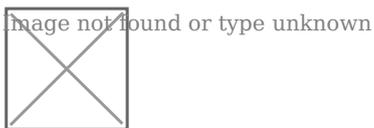
Снимите контейнер и отложите. Не допускайте намокания контейнера.

Снимите колпачок мундштука.



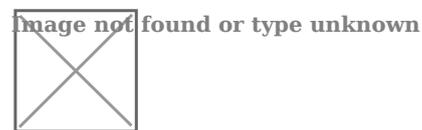
### Промывка. Шаг 3

Пропустите теплую воду через мундштук в течение 30 секунд, затем через верхнюю часть дозатора в течение 30 секунд. Промывайте всего 60 секунд.



### Промывка. Шаг 4

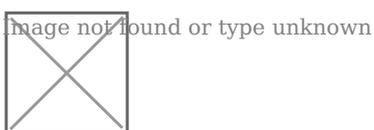
**Стряхните столько воды, сколько сможете.**



**Не сушите полотенцем или салфеткой.**

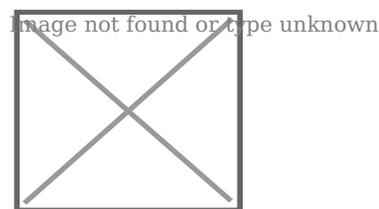
### Промывка. Шаг 5

Посмотрите внутрь дозатора и мундштука по поводу накопления лекарственного средства. Если есть какие-либо накопления, повторите шаги промывки с 3 по 5.



### Промывка. Шаг 6

Высушите на воздухе, лучше в течение ночи. Не вставляйте контейнер в дозатор, если он все еще влажный.



### Промывка. Шаг 7

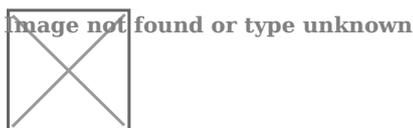
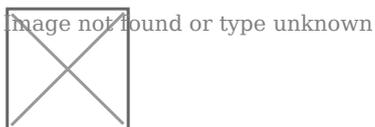
Когда он высохнет, сначала установите колпачок мундштука, затем осторожно вставьте контейнер в дозатор.

### Промывка. Шаг 8

Проведите повторную подготовку путем проведения 2 тестовых распылений, встряхивая ингалятор перед каждым тестовым распылением.

**x2 в целом**

**Встряхните ингалятор и произведите тестовые распыления**



Дети. Применение лекарственного средства Триксео Аэросфера детям (до 18 лет) по показаниям ХОБЛ не предусмотрено.

### **Передозировка**

Передозировка лекарственным средством Триксео Аэросфера может привести к усилению признаков и симптомов, являющихся побочными реакциями на антихолинергические лекарственные средства и/или  $\beta_2$ -агонисты. Наиболее частыми из них являются нечеткость зрения, сухость во рту, тошнота, мышечный спазм, тремор, головные боли, усиленное сердцебиение и систолическая артериальная гипертензия. При длительном применении в чрезмерных дозах возможно возникновение системных эффектов глюкокортикостероидов.

Специфическое лечение при передозировке этим лекарственным средством отсутствует. При передозировке пациенту необходимо проводить поддерживающую терапию с надлежащим контролем, если необходимо.

### **Побочные эффекты**

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности этого лекарственного средства характеризуется эффектами, характерными для кортикостероидов, антихолинергических средств и  $\beta_2$ -агонистов, так как к таким классам лекарственных средств относятся

отдельные компоненты этого комбинированного лекарственного средства. Наиболее частыми побочными реакциями у пациентов, применявших это лекарственное средство, были пневмония (4,6%), головная боль (2,7%) и инфекция мочевыводящих путей (2,7%).

Список побочных реакций в форме таблицы

Список побочных реакций в форме таблицы основывается на опыте применения этого лекарственного средства в клинических испытаниях и опыте применения его отдельных компонентов.

Представленные ниже побочные реакции приведены по классам систем органов и по частоте их проявления: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить из-за имеющихся данных).

Таблица 3

Побочные реакции, классифицированные в группы по частоте и классу системы органов (КСО)

Класс системы органов (КСО)	<i>Побочные реакции на применение лекарственного средства</i>	<i>Частота</i>
Инфекционные и паразитарные заболевания	Кандидоз полости рта, пневмония.	Часто
Со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Нечасто
	Ангионевротический отек	Частота неизвестна
Со стороны эндокринной системы	Признаки или симптомы системного воздействия глюкокортикостероидов, например гипофункция надпочечников	Очень редко

Со стороны обмена веществ и питания	Гипергликемия	Часто
Психические нарушения	Тревожность, бессонница	Часто
	Депрессия, возбуждение, беспокойство, повышенная возбудимость	Нечасто
	Ненормальное поведение	Очень редко
Со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
	Головокружение, тремор	Нечасто
Со стороны органов зрения	Затуманенное зрение (см. раздел «Особенности применения»), катаракта, глаукома.	Частота неизвестна
Со стороны сердца	Усиленное сердцебиение	Часто
	Стенокардия, тахикардия, нарушение ритма сердца (например, фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия и экстрасистолия)	Нечасто
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Дисфония, кашель	Часто
	Раздражение горла, бронхоспазм	Нечасто

Со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Часто
	Сухость во рту	Нечасто
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Образование синяков	Нечасто
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные спазмы	Часто
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Инфекции мочевыводящих путей	Часто
	Задержка мочи	Нечасто
Нарушение общего характера и реакции в месте введения	Нарушение общего характера и реакции в месте введения	Нечасто

## Описание отдельных побочных реакций

### Пневмония

KRONOS — это 24-недельное исследование, в котором приняли участие 1896 пациентов с ХОБЛ умеренной, тяжелой или очень тяжелой степени (на момент скрининга средний ОФВ1 после применения бронхолитика составлял 50% прогнозируемого значения, стандартное отклонение [СВ] 14%), 26% из которых перенесли обострение ХОБЛ в течение года, предшествовавшего зачислению в исследование. Частота подтвержденных случаев пневмонии, зарегистрированных за 24 недели, равнялась 1,9 % (12 пациентов) в группе Триксео Аэросфера (n = 639), 1,6 % (10 пациентов) в группе дозировочного ингалятора (ГАИ) формотерола fumarата дигидрата/гликоп. ФОРМ/ГЛИ) 5/7,2 мкг (n = 625), 1,9 % (6 пациентов) в группе ГАИ формотерола fumarата дигидрата/будесонида (ФОРМ/СТР) 5/160 мкг (n = 314) и 1,3 % (4 пациента) в группе турбухалера (ТБХ) формотерола fumarата дигидрата/будесонида (ФОРМ/СТР) 6/200 мкг (n = 318). В исследовании KRONOS не было смертельных случаев пневмонии во время применения лекарственного средства Триксео Аэросфера.

ETHOS - это 52-недельное исследование, в котором приняли участие 8529 пациентов (в популяции для оценки безопасности) с ХОБЛ умеренной, тяжелой или очень тяжелой степени или тяжелыми обострениями в анамнезе в течение предыдущих 12 месяцев (на момент скрининга средний ОФВ1 после применения бронхолитика % от прогнозируемого значения, СО 10 %). Частота подтвержденных случаев пневмонии равнялась 4,2% (90 пациентов) в группе Триксео Аэросфера (n = 2144), 3,5% (75 пациентов) в группе ГАИ формотерола fumarата дигидрата/гликопирония/будесонида (ФОРМ/ГЛИ/БУ) 7,2/80 мкг (n = 2124), 2,3 % (48 субъектов) в группе ГАИ ФОРМ/ГЛИ 5/7,2 мкг (n = 2125) и 4,5 % (96 субъектов) в группе ГАИ ФОРМ/СТРОЙ 5/160 мкг (n = 2136). В исследовании ETHOS было зарегистрировано пять смертельных случаев пневмонии во время этапа лечения (два в группе ГАИ ФОРМ/ГЛИ/СТР 5/7,2/80 мкг, три в группе ГАИ ФОРМ/ГЛИ и ни одного в группе Триксео Аэросфера).

### Сообщение о побочных реакциях

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать о всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствии эффективности лекарственного средства через

Автоматизированную информационную систему по фармаконадзора по ссылке:  
<https://aisf.dec.gov.ua>.

### **Срок годности**

24 месяца.

Использовать в течение 3 месяцев после вскрытия мешочка из фольги.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре выше 30 °С. Не подвергать воздействию температуры выше 50 °С. Не прокалывайте контейнер под давлением острыми предметами.

Хранить в сухом месте.

### **Упаковка**

По 1 контейнеру под давлением на 120 ингаляций в ламинированном мешочке из фольги, содержащем саше с влагопоглотителем; по 1 мешочку в картонной коробке с маркировкой на украинском языке.

### **Категория отпуска**

За рецептом.

### **Производитель**

АстраЗенека Дюнкерк Продакшн/AstraZeneca Dunkerque Production.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

224 Авеню де ла Дордонь, Дюнкерк, 59640, Франция / 224 avenue de la Dordogne, Dunkerque, 59640, Франция.