

ESTUDIO ETHOS

Triple terapia inhalada en pacientes con EPOC de moderada a muy grave¹⁻⁴

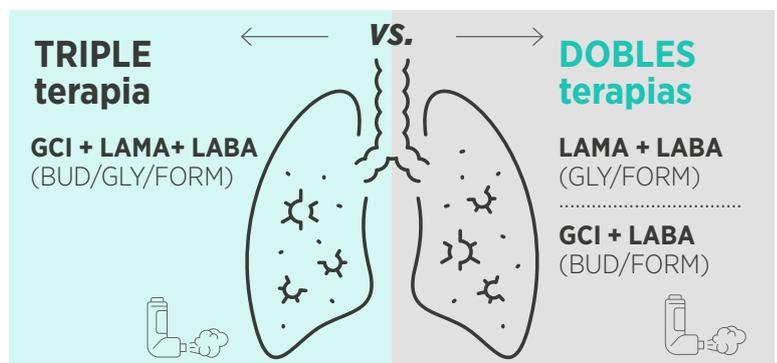
1. Rabe KF, Martínez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, *et al.* Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35-48. **2.** Rabe KF, Martínez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, *et al.* Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35-48. Supplementary Appendix. **3.** Martínez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, *et al.* Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Mar 1;203(5):553-564. **4.** Ficha Técnica de Trixeo Aerosphere®.

OBJETIVO¹



Comparar la eficacia y seguridad de la triple terapia con **GCI + LAMA+ LABA** (BUD/GLY/FORM) frente a dos dobles terapias con **LAMA + LABA** (GLY/FORM) y **GCI + LABA** (BUD/FORM) en pacientes con EPOC de moderada a muy grave con al menos una exacerbación durante el año previo.

Pacientes con EPOC moderada a muy grave



DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS BASALES¹



Estudio Fase III



desarrollado en **26** países 

52 semanas de duración 

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PRINCIPALES

• PACIENTES

40 → 80 AÑOS

• **EPOC de moderada a muy grave** (Ratio FEV₁ post-BD/CVF < 0,7; FEV₁ post-BD 25 - 65% del valor normal previsto)

• **SINTOMÁTICOS** (CAT ≥ 10) **a pesar del tratamiento con al menos dos terapias de mantenimiento inhaladas** (incluyendo SABAs y SAMAs)

• Al menos **1 exacerbación moderada o grave** (FEV₁ valle < 50%) o al menos **2 exacerbaciones moderadas o 1 grave** (FEV₁ valle ≥ 50%) en el año anterior a la selección.



ALEATORIZACIÓN 1:1:1

(estratificada por historia de exacerbaciones, FEV₁ post-BD, recuento de eosinófilos en sangre y país):

• **BUD/GLY/FORM 320/18/9,6 µg (n=2157).**

• **BUD/GLY/FORM 160/18/9,6 µg* (n=2137).**

• **GLY/FORM pMDI 18/9,6 µg (n=2143).**

• **BUD/FORM pMDI 320/9,6 µg* (n=2151).**

Se aleatorizaron **8.588** PACIENTES, incluyendo 8.509 pacientes en cada una de las poblaciones ITT e ITT modificada.

→ El **55,9 - 57,1%** presentaron

≥ 2 EXACERBACIONES MODERADAS - GRAVES.**

** Si el FEV₁ valle es ≥ 50% del valor normal.

80,5% UTILIZARON GCI en el momento de la selección.

RESULTADOS



MENOS EXACERBACIONES^{1,4} (VARIABLE PRINCIPAL)

La triple terapia (BUD/GLY/FORM 320/18/9,6 µg) **redujo de forma significativa la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves[#] frente a GLY/FORM** (un 24% menor; IC 95% 17 - 31; p<0,0001) **y frente a BUD/FORM** (un 13% menor; IC 95% 5 - 21; p=0,0027)^{1,4}.

La tasa anual de exacerbaciones anuales fue de 1,08 para la triple terapia (BUD/GLY/FORM 320/18/9,6 µg), 1,42 para GLY/FORM y 1,24 para BUD/FORM^{1,4} (eventos por año-pacientes).



MENOS MORTALIDAD^{1,3} (VARIABLE SECUNDARIA)

La triple terapia (BUD/GLY/FORM 320/18/9,6 µg) **redujo la mortalidad por cualquier causa^{†‡} un 46%^a frente a GLY/FORM¹**. En un análisis posterior de los datos finales completos la reducción observada fue del **49%^{b3} frente a GLY/FORM³**.

Durante el tratamiento (*on-treatment*) se reportaron **19 muertes por cualquier causa (0,9%) con la triple terapia** (BUD/GLY/FORM 320/18/9,6 µg) en la población de seguridad **frente a 35 (1,6%) con GLY/FORM²**. En el análisis posterior con los datos finales completos se reportaron 6 muertes adicionales (1,2%) con la triple terapia y 10 (2,1%) con GLY/FORM³.

Tras la finalización del tratamiento (*post-treatment*) se reportaron **8 muertes (0,4%) con la triple terapia** (BUD/GLY/FORM 320/18/9,6 µg) **frente a 12 (0,6%) con GLY/FORM²**. En el análisis posterior con los datos finales completos las muertes reportadas tras el tratamiento fueron 5 y 11, respectivamente³.

11 pacientes (0,5%) murieron por causas cardiovasculares durante el tratamiento o después (*on-treatment* y *post-treatment*) **en el brazo de la triple terapia** (BUD/GLY/FORM 320/18/9,6 µg) **y 28 (1,3%) en el brazo de GLY/FORM³**.

^aHR 0,54, IC 95% 0,34 - 0,87²; ^bHR 0,51, IC 95% 0,33 - 0,80; p (no ajustado) = 0,0035³.



MENOS HOSPITALIZACIONES^{1,4} (VARIABLE SECUNDARIA)

La triple terapia (BUD/GLY/FORM 320/18/9,6 µg) **redujo el cociente de tasas de las exacerbaciones graves^{†‡} que resultaron en hospitalización frente a GLY/FORM** (16%^c menor) **y BUD/FORM 320/9,6 µg** (20%^d menor)^{1,4}.

^cRR 0,84, IC 95% 0,69 - 1,03; p = 0,0944. ^dRR 0,80, IC 95% 0,66 - 0,97; p = 0,0221^{1,4}.



MEJORA DE LOS SÍNTOMAS Y CALIDAD DE VIDA² (VARIABLE SECUNDARIA)

Con la triple terapia con las dos dosis de budesónida (BUD/GLY/FORM) se reportó una **reducción mayor en la puntuación del cuestionario de calidad de vida SGRQ** en la semana 52, frente a GLY/FORM y BUD/FORM². Mejora de SGRQ durante 24 semanas (población con intención de tratar (ITT) modificada. -1,38 de diferencia vs. BUD/FORM (IC 95% -2,02 - -0,73; p<0,0001) y -1,62 de diferencia vs. GLY/FORM (IC 95% -2,27 - -0,97; p<0,0001).

La triple terapia (BUD/GLY/FORM 320/18/9,6 µg) **redujo significativamente el uso de sulfato de albuterol de rescate[™]** durante 24 semanas frente a GLY/FORM y BUD/FORM en pacientes con antecedentes de ≥ 1 inhalaciones/día². Reducción de 0,51 inhalaciones/día frente a GLY/FORM (IC 95% -0,68 - -0,34; p<0,0001) y de 0,37 inhalaciones/día frente a BUD/FORM 320/9,6 µg (IC 95% -0,54 - -0,20; p<0,0001)².



SEGURIDAD¹

El porcentaje de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos graves osciló entre el 19,9 y el 21,0 % entre los grupos de tratamiento¹.

Los **eventos adversos más frecuentes** fueron la **nasofaringitis** (10,5%), **EPOC** (10,4%) y las **infecciones del tracto respiratorio superior** (5,6%)¹.



INDICACIÓN⁴

Trixeo Aerosphere[®] está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada⁴.

CONCLUSIONES

Los resultados mostraron los **beneficios de la triple terapia con budesónida, glicopirronio y formoterol frente a las dobles terapias con respecto a las exacerbaciones de la EPOC moderadas-graves, los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud, en pacientes con EPOC de moderada a muy grave con riesgo de sufrir exacerbaciones¹**.

Trixeo Aerosphere[®]

- budesónida
- glicopirronio
- formoterol

- ↓ exacerbaciones
- ↓ síntomas
- ↑ calidad de vida

Trixeo Aerosphere[®], dos inhalaciones dos veces al día, **resultó en una menor tasa de exacerbaciones moderadas-graves frente a GLY/FORM y frente a BUD/FORM¹**.

Trixeo Aerosphere[®] resultó en una menor mortalidad por cualquier causa frente a GLY/FORM¹.

*La presentación BUD/FORM/GLY 160/18/9,6 µg y BUD/FORM 320/9,6 µg pMDI evaluados en ETHOS no están actualmente autorizados en ningún mercado. [†]Analizada en la población ITT modificada. [‡]Analizada en la población ITT. **BUD:** budesónida; **CAT:** test de evaluación de la EPOC; **CVF:** capacidad vital forzada; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **FEV₁:** volumen espiratorio forzado en el primer segundo; **FORM:** formoterol fumarato; **GCI:** glucocorticoides inhalados; **GLY:** glicopirronio; **HR:** Hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **ITT:** intención de tratar; **LABA:** agonista β2 de acción prolongada; **LAMA:** antagonista muscarínico de acción prolongada; **pMDI:** inhalador presurizado de dosis controlada; **post-BD:** tras el broncodilatador; **RR:** rate ratio; **SABA:** agonista β2 de acción corta; **SAMA:** antagonista muscarínico de acción corta; **SGRQ:** cuestionario respiratorio de Saint George; **TDI:** índice de disnea de transición.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Trixero Aerosphere 5 microgramos/7,2 microgramos/160 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada inhalación (dosis liberada por la boquilla) contiene 5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato, 9 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalentes a 7,2 microgramos de glicopirronio, y 160 microgramos de budesonida. Esto corresponde a una dosis medida de 5,3 microgramos de formoterol fumarato dihidrato, 9,6 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalentes a 7,7 microgramos de glicopirronio, y 170 microgramos de budesonida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión para inhalación en envase a presión. Suspensión de color blanco. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Trixero Aerosphere está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada (consulte los efectos sobre el control de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones en la sección 5.1). **4.2 Posología y forma de administración. Posología.** La dosis recomendada y máxima es de dos inhalaciones dos veces al día (dos inhalaciones por la mañana y dos inhalaciones por la noche). Si se olvida una dosis, se deberá administrar lo antes posible y la siguiente dosis se administrará a la hora habitual. No se debe administrar una dosis doble para compensar una dosis olvidada. **Poblaciones especiales. Edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal.** Este medicamento se puede usar en la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. También se puede usar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal que requiere diálisis, solo si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver las secciones 4.4 y 5.2). **Insuficiencia hepática.** Este medicamento se puede usar en la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. También se puede usar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática grave, solo si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver las secciones 4.4 y 5.2). **Población pediátrica.** El uso de este medicamento en niños y adolescentes (menores de 18 años) para la indicación de EPOC no es apropiado. **Forma de administración.** Uso por vía inhalatoria. **Instrucciones de uso.** Para garantizar la adecuada administración del medicamento, un médico u otro profesional sanitario debe enseñar al paciente a utilizar correctamente el inhalador, así como comprobar periódicamente la idoneidad de la técnica inhalatoria del paciente. Se debe aconsejar al paciente que lea atentamente el prospecto y siga las instrucciones de uso incluidas en el mismo. **Nota:** Es importante indicar a los pacientes que: • No utilicen el inhalador si el material desecante, que se encuentra dentro de la bolsa de aluminio, se ha salido de su envoltorio. Para obtener los mejores resultados, el inhalador debe estar a temperatura ambiente antes de su uso. • Preparen el inhalador agitando y realizando cuatro pulsaciones al aire antes del primer uso o realizando dos pulsaciones al aire si el inhalador no se ha utilizado en más de siete días, después de la limpieza semanal o si se ha caído. • Se enjuaguen la boca con agua después de inhalar la dosis para reducir al mínimo el riesgo de candidiasis orofaríngea. No tragar. Al realizar una inhalación de Trixero Aerosphere, un volumen de la suspensión es expulsado del envase a presión. Cuando el paciente inhala por la boquilla al mismo tiempo que pulsa el inhalador, el fármaco acompaña al aire inspirado hasta las vías respiratorias. Los pacientes a los que resulte difícil coordinar la pulsación con la inhalación pueden utilizar Trixero Aerosphere con una cámara espaciadora para garantizar la correcta administración del medicamento. Trixero Aerosphere se puede usar con cámaras espaciadoras incluyendo Aerochamber Plus Flow-Vu (ver sección 5.2). **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. No apto para uso en episodios agudos.** Este medicamento no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. **Broncoespasmo paradójico.** La administración de formoterol/glicopirronio/budesonida puede producir un broncoespasmo paradójico, con aparición de sibilancias y disnea inmediatamente después de la administración, que puede ser mortal. Se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con este medicamento si se produce un broncoespasmo paradójico. Se evaluará al paciente y se instaurará un tratamiento alternativo en caso necesario. **Deterioro de la enfermedad.** Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con este medicamento. Si los pacientes consideran que el tratamiento no es eficaz, deben continuar usándolo y solicitar atención médica. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y justifica una reevaluación del tratamiento. El deterioro súbito y progresivo de los síntomas de la EPOC es potencialmente mortal y el paciente se debe someter a una evaluación médica urgentemente. **Efectos cardiovasculares.** Pueden observarse efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, p. ej., fibrilación auricular y taquicardia, tras la administración de antagonistas de los receptores muscarínicos y simpaticomiméticos, como el glicopirronio y el formoterol. Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave clínicamente significativa y no controlada, como cardiopatía isquémica inestable, infarto agudo de miocardio, cardiomiopatía, arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca grave. También se debe proceder con precaución al tratar a pacientes en los que se sospecha o se sabe que presentan una prolongación del intervalo QTc (QTc > 450 milisegundos en hombres o >470 milisegundos en mujeres), tanto congénito como inducido por medicamentos. **Efectos sistémicos de los corticosteroides.** Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, sobre todo con dosis altas prescritas durante períodos prolongados. Estos efectos son mucho menos probables con el tratamiento inhalado que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos son: síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, reducción de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Hay que tener en cuenta los posibles efectos sobre la densidad ósea, sobre todo en los pacientes tratados con dosis altas durante períodos prolongados que presentan factores de riesgo coexistentes de osteoporosis. **Alteraciones visuales.** Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar su derivación a un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coroidoretinopatía serosa central (CRSC), que se han notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos (ver sección 4.8). **Cambio después del tratamiento oral.** Es preciso prestar especial atención a los pacientes que corticosteroides orales, ya que pueden seguir presentando un riesgo de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que han precisado tratamiento con corticosteroides en dosis altas o tratamiento prolongado con la dosis máxima recomendada de corticosteroides inhalados también pueden presentar este riesgo. Estos pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando se ven expuestos a un estrés intenso. Durante los períodos de estrés o ante una cirugía programada se debe considerar el uso de corticosteroides sistémicos adicionales. **Neumonía en pacientes con EPOC.** Se ha observado un aumento de la incidencia de neumonía, incluidas neumonías que requieren hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticosteroides inhalados. Existe cierta evidencia de un mayor riesgo de neumonía al aumentar la dosis de esteroides, pero esto no se ha demostrado de manera concluyente en el conjunto de los estudios. No hay evidencia clínica concluyente sobre diferencias dentro de la clase de los corticosteroides inhalados en cuanto a la magnitud del riesgo de neumonía. Los médicos deben permanecer atentos ante la posible aparición de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las manifestaciones clínicas de estas infecciones se solapan con los síntomas de las exacerbaciones de la EPOC. Los factores de riesgo de neumonía en los pacientes con EPOC son tabaquismo activo, edad avanzada, índice de masa corporal (IMC) bajo y EPOC grave. **Hipopotasemia.** El tratamiento con agonistas β_2 puede producir hipopotasemia potencialmente grave. Esto puede provocar efectos adversos cardiovasculares. Se recomienda poner especial precaución en EPOC grave, ya que este efecto puede ser potenciado por la hipoxia. La hipopotasemia también puede ser potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducirla, tales como derivados xantínicos, esteroides y diuréticos (ver sección 4.5). **Hiper glucemia.** La inhalación de dosis altas de agonistas β_2 adrenérgicos puede provocar un aumento de la glucosa en plasma. Por tanto, debe monitorizarse la concentración de glucosa en sangre durante el tratamiento, siguiendo las guías establecidas para pacientes con diabetes. **Enfermedades coexistentes.** Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con tirotoxicosis. **Actividad anticolinérgica.** Debido a su actividad anticolinérgica, este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de glaucoma agudo de ángulo estrecho y se les debe aconsejar que dejen de utilizar este medicamento y se pongan en contacto con su médico de inmediato si se presenta alguno de estos signos o síntomas. No se recomienda la administración conjunta de este medicamento con otros medicamentos que contengan sustancias con actividad anticolinérgica (ver sección 4.5). **Insuficiencia renal.** Dado que el glicopirronio se excreta predominantemente por vía renal, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), incluidos aquellos con enfermedad renal terminal que precise diálisis, solo deben recibir este medicamento si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** En pacientes con insuficiencia hepática grave, este medicamento solo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver sección 5.2). Estos pacientes deben ser vigilados para detectar posibles reacciones adversas. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacciones farmacocinéticas.** No se han realizado estudios clínicos de interacciones farmacológicas con este medicamento; sin embargo, se considera que el potencial de interacciones metabólicas es bajo según los estudios *in vitro* (ver sección 5.2). El formoterol no inhibe las enzimas del CYP450 en concentraciones terapéuticamente relevantes (ver sección 5.2). La budesonida y el glicopirronio no inhiben ni inducen las enzimas del CYP450 en concentraciones terapéuticamente relevantes. El metabolismo de la budesonida está mediado principalmente por el CYP3A4 (ver sección 5.2). Cabe esperar que el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH y productos con cobicistat, aumente el riesgo de efectos adversos sistémicos, y se debería evitar salvo que el beneficio supere el riesgo incrementado de efectos adversos sistémicos producidos por los corticosteroides, en cuyo caso se debe vigilar a los pacientes para detectar la aparición de efectos adversos producidos por corticosteroides sistémicos. Esto tiene una importancia clínica limitada en caso del tratamiento a corto plazo (1-2 semanas). Los datos limitados sobre esta interacción en el caso de dosis altas inhaladas de budesonida indican que pueden producirse incrementos marcados de las concentraciones plasmáticas (en promedio cuatro veces más) si se administra itraconazol 200 mg una vez al día de forma concomitante con budesonida inhalada (dosis única de 1000 microgramos). Dado que el glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, podrían producirse interacciones con medicamentos que afecten a los mecanismos de excreción renal. *In vitro*, el glicopirronio es un sustrato de los transportadores renales OCT2 y MATE1/2K. El efecto de la cimetidina, un inhibidor sonda de OCT2 y MATE1, sobre la disposición del glicopirronio inhalado mostró un aumento limitado de la exposición sistémica total (AUC₀₋₁₂), del 22%, y una ligera disminución del aclaramiento renal, del 23%, debido a la administración conjunta de cimetidina. **Interacciones farmacodinámicas. Otros antimuscarínicos y simpaticomiméticos.** No se ha estudiado la administración conjunta de este medicamento con otros medicamentos que contengan anticolinérgicos o agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada; no se recomienda la administración conjunta de estos medicamentos, ya que podría potenciar las reacciones adversas conocidas de los antagonistas muscarínicos o agonistas β_2 adrenérgicos inhalados (ver las secciones 4.4 y 4.9). El uso concomitante con otros medicamentos beta-adrenérgicos puede tener efectos potencialmente aditivos; por consiguiente, se debe tener precaución cuando se prescriban otros medicamentos beta-adrenérgicos de forma concomitante con formoterol. **Hipopotasemia inducida por medicamentos.** El uso concomitante de algunos medicamentos, como los derivados xantínicos, esteroides y diuréticos no ahorradores de potasio, puede potenciar la posible hipopotasemia inicial (ver sección 4.4). La hipopotasemia puede incrementar la predisposición a las arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos. **Bloqueantes β -adrenérgicos.** Los bloqueantes β -adrenérgicos (incluidos los colirios) pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol. Se debe evitar el uso simultáneo de bloqueantes β -adrenérgicos a menos que el beneficio esperado supere el posible riesgo. Si fuera preciso el uso de bloqueantes β -adrenérgicos, se prefieren los β -bloqueantes cardioselectivos. **Otras interacciones farmacodinámicas.** El tratamiento concomitante con quinidina, disopiramida, procainamida, antihistamínicos, inhibidores de monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas puede prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Además, la L-Dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden disminuir la tolerancia cardíaca a los beta2 simpaticomiméticos. El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, puede precipitar reacciones hipertensivas. Existe un elevado riesgo de arritmias en los pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Los datos respecto al uso de budesonida, glicopirronio y formoterol en mujeres embarazadas no existen o son limitados. Los datos relativos al uso de budesonida inhalada en más de 2.500 embarazos no indican un aumento del riesgo teratogénico asociado a la budesonida. Los estudios con dosis únicas en humanos revelaron que cantidades muy pequeñas de glicopirronio atravesaban la barrera placentaria. No hay experiencia ni evidencia de problemas de seguridad en el uso del prolapante norflurano (HFA134a) durante el embarazo o la lactancia humana. Sin embargo, los estudios sobre el efecto del HFA134a en la función reproductiva y el desarrollo embrionario-fetal en animales no revelaron ningún efecto adverso clínicamente relevante. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción en animales con este medicamento. Se ha demostrado que la budesonida induce toxicidad embriofetal en ratas y conejos, lo que corresponde a un efecto de clase de los glucocorticoides. Con dosis o niveles de exposición sistémica muy altos, el formoterol provocó pérdidas de implantación así como disminuciones del peso al nacer y de la supervivencia posnatal inicial, mientras que el glicopirronio no tuvo efectos significativos sobre la reproducción (ver sección 5.3). La administración de este medicamento a mujeres embarazadas solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el feto. **Lactancia.** En un estudio de farmacología clínica se demostró que la budesonida inhalada se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se detectó budesonida en las muestras de sangre de lactantes. Según

los parámetros farmacocinéticos, se calcula que la concentración plasmática en el niño es inferior al 0,17% de la concentración plasmática materna. Por tanto, no es previsible la aparición de efectos debidos a la budesonida en niños lactantes cuyas madres estén recibiendo dosis terapéuticas de este medicamento. Se desconoce si el glicopirronio o el formoterol se excretan en la leche humana. Se han comunicado indicios de transferencia de glicopirronio y formoterol a la leche materna en ratas. La administración de este medicamento a mujeres en periodo de lactancia solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el niño. **Fertilidad.** Los estudios en ratas han demostrado efectos adversos sobre la fertilidad únicamente con unos niveles de dosis superiores a la exposición máxima al formoterol en humanos (ver sección 5.3). La budesonida y el glicopirronio de manera individual no causaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas. Es improbable que este medicamento, administrado en la dosis recomendada, afecte a la fertilidad en seres humanos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Trixeo Aerosphere sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se debe tener en cuenta el mareo como reacción adversa poco frecuente al conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** El perfil de seguridad se caracteriza por los efectos de clase de los corticosteroides, los anticolinérgicos y los agonistas β_2 -adrenérgicos relacionados con cada uno de los componentes de la combinación. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia entre los pacientes tratados con este medicamento fueron neumonía (4,6%), cefalea (2,7%) e infección urinaria (2,7%). **Tabla de reacciones adversas.** La tabla de reacciones adversas se basa en la experiencia con este medicamento en ensayos clínicos y en la experiencia con cada uno de sus componentes. La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas por frecuencia y según la clasificación por órganos y sistemas (SOC)

| Clasificación por órganos y sistemas | Término preferente | Frecuencia |
|--|---|------------------------|
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | Candidiasis oral Neumonía | Frecuentes |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | Hipersensibilidad | Poco frecuente |
| | Angioedema | Frecuencia no conocida |
| <i>Trastornos endocrinos</i> | Signos o síntomas producidos por los efectos sistémicos de los glucocorticoides, p. ej., hipofunción de la glándula suprarrenal | Muy raras |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | Hiperglucemia | Frecuente |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | Ansiedad Insomnio | Frecuentes |
| | Depresión Agitación Inquietud Nerviosismo | Poco frecuentes |
| | Conducta anormal | Muy rara |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | Cefalea | Frecuente |
| | Mareos Temblor | Poco frecuentes |
| | Visión borrosa (ver sección 4.4). Cataratas Glaucoma | Frecuencia no conocida |
| <i>Trastornos cardíacos</i> | Palpitaciones | Frecuente |
| | Angina de pecho | Poco frecuentes |
| | Taquicardia Arritmias cardíacas (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles) | |
| | | |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | Disfonía Tos | Frecuentes |
| | Irritación faríngea Broncoespasmo | Poco frecuentes |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | Náuseas | Frecuente |
| | Boca seca | Poco frecuente |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | Equimosis | Poco frecuente |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | Espasmos musculares | Frecuente |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | Infección urinaria | Frecuente |
| | Retención urinaria | Poco frecuente |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | Dolor torácico | Poco frecuente |

Descripción de algunas reacciones adversas. Neumonía. KRONOS fue un estudio de 24 semanas en un total de 1.896 pacientes con EPOC de moderada a muy grave (FEV₁ medio pos-broncodilatador en la selección equivalente al 50% del valor teórico, desviación estándar [SD] del 14%), 26% de los cuales habían experimentado una exacerbación de la EPOC en el año previo a la incorporación al estudio. La incidencia de eventos de neumonía confirmados notificados hasta las 24 semanas fue del 1,9% (12 pacientes) con Trixeo Aerosphere (n=639), 1,6% (10 pacientes) con formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio (MDI de FOR/GLI) 5/7,2 microgramos (n=625), 1,9% (6 pacientes) con formoterol fumarato dihidrato/budesonida (MDI de FOR/BUD) 5/160 microgramos (n=314) y 1,3% (4 pacientes) con el uso en régimen abierto del Turbuhaler de formoterol fumarato dihidrato/budesonida (TBH de FOR/BUD) 6/200 microgramos (n=318). En KRONOS, no se observaron casos mortales de neumonía con Trixeo Aerosphere. ETHOS fue un estudio de 52 semanas en un total de 8.529 pacientes (en la población de seguridad) con EPOC de moderada a muy grave y antecedentes de exacerbaciones moderadas o graves en los 12 meses previos (FEV₁ medio post-broncodilatador en la selección equivalente al 43% del valor teórico, SD 10%). La incidencia de neumonía confirmada fue del 4,2% (90 pacientes) con Trixeo Aerosphere (n=2.144), 3,5% (75 pacientes) con el MDI de formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio/budesonida (FOR/GLI/BUD) 5/7,2/80 microgramos (n=2.124), 2,3% (48 pacientes) con el MDI de FOR/GLI 5/7,2 microgramos (n=2.125) y 4,5% (96 pacientes) con el MDI de FOR/BUD con 5/160 microgramos (n=2.136). En ETHOS, se produjeron cinco casos mortales de neumonía durante la fase de tratamiento del estudio (dos con el MDI de FOR/GLI/BUD con 5/7,2/80, tres con el MDI de FOR/GLI y ninguno con Trixeo Aerosphere). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis.** Una sobredosis puede provocar signos y síntomas anticolinérgicos y/o β_2 -adrenérgicos desproporcionados; los más frecuentes son visión borrosa, sequedad de boca, náuseas, espasmo muscular, temblor, cefalea, palpitaciones e hipertensión arterial sistólica. Si se utiliza de forma crónica en dosis excesivas, pueden aparecer los efectos sistémicos de los glucocorticoides. No hay un tratamiento específico para la sobredosis de este medicamento. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de soporte junto con una adecuada monitorización, según sea necesario. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos incluyendo combinaciones triples con corticosteroides, código ATC: R03AL11. **Mecanismo de acción.** Trixeo Aerosphere contiene budesonida, un glucocorticoide, y dos broncodilatadores: el glicopirronio, un antagonista muscarínico de acción prolongada (anticolinérgico), y el formoterol, un agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada. La budesonida es un glucocorticoide que, administrado por vía inhalatoria, tiene una acción antiinflamatoria rápida (en unas horas) y dependiente de la dosis en las vías respiratorias. El glicopirronio es un antagonista muscarínico de acción prolongada, lo que a menudo se denomina un anticolinérgico. Las principales dianas de los fármacos anticolinérgicos son los receptores muscarínicos presentes en las vías respiratorias. El glicopirronio ejerce sus efectos farmacológicos en las vías respiratorias mediante la inhibición del receptor M3 del músculo liso, lo que da lugar a broncodilatación. El antagonismo es de tipo competitivo y reversible. La prevención de los efectos broncoconstrictores inducidos por metilcolina y acetilcolina fue proporcional a la dosis y duró más de 12 horas. El formoterol es un agonista β_2 -adrenérgico selectivo que, administrado por vía inhalatoria, produce una relajación rápida y prolongada del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador es proporcional a la dosis, observándose el inicio del efecto en 1-3 minutos después de la inhalación. El efecto tiene una duración de al menos 12 horas después de una dosis única. **Eficacia clínica.** La eficacia y la seguridad de Trixeo Aerosphere se evaluó en pacientes con EPOC de moderada a muy grave en dos ensayos aleatorizados y de grupos paralelos, ETHOS y KRONOS. Ambos estudios fueron multicéntricos y doble ciego. Los pacientes eran sintomáticos con una puntuación

≥10 en el cuestionario CAT (COPD assessment test) mientras recibían dos o más tratamientos de mantenimiento diarios durante al menos 6 semanas antes de la selección. ETHOS fue un ensayo de 52 semanas (N=8.588 pacientes aleatorizados; 60% varones, media de edad de 65 años) en el que se comparó la administración de dos inhalaciones dos veces al día de Trixeo Aerosphere, formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio (MDI de FOR/GLI) 5/7,2 microgramos, y formoterol fumarato dihidrato/budesonida (MDI de FOR/BUD) 5/160 microgramos. Los pacientes presentaban EPOC de moderada a muy grave (FEV₁ post-broncodilatador de ≥25% a <65% del valor teórico) y se requería que tuvieran antecedentes de una o más exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC en el año previo a la selección. La proporción de pacientes con EPOC moderada, grave y muy grave fue del 29%, 61% y 11% respectivamente. El FEV₁ inicial medio en todos los grupos fue de 1.021 - 1.066 ml y, durante la selección, el FEV₁ esperado medio post-broncodilatador fue del 43% y la puntuación media del CAT fue de 19,6. La variable primaria del ensayo ETHOS fue la tasa de exacerbaciones de EPOC moderadas o graves durante el tratamiento con Trixeo Aerosphere comparada con MDI de FOR/GLI y MDI de FOR/BUD. KRONOS fue un ensayo de 24 semanas (N=1.902 pacientes aleatorizados; 71% varones, media de edad de 65 años) en el que se comparó la administración de dos inhalaciones dos veces al día de Trixeo Aerosphere, del MDI de FOR/GLI 5/7,2 microgramos, del MDI de FOR/BUD 5/160 microgramos y del comparador activo en régimen abierto formoterol fumarato dihidrato/budesonida en inhalador Turbuhaler (TBH de FOR/BUD) 6/200 microgramos. Los pacientes presentaban EPOC de moderada a muy grave (FEV₁ post-broncodilatador entre ≥25% y <80% del valor teórico). La proporción de pacientes con EPOC moderada, grave y muy grave fue del 49%, 43% y 8% respectivamente. El FEV₁ inicial medio entre todos los grupos era de 1.050 - 1.193 ml y, durante la selección, el FEV₁ esperado medio post-broncodilatador fue del 50%, más del 26% de los pacientes notificaron antecedentes de una o más exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC en el último año y la puntuación media del CAT fue de 18,3. El estudio tuvo una fase de extensión de 28 semanas en un subgrupo de pacientes, que recibieron tratamiento durante un máximo de 52 semanas. Las variables primarias del ensayo KRONOS fueron el área bajo la curva de 0-4 horas del FEV₁ durante el tratamiento (FEV₁ AUC₀₋₄) durante 24 semanas para Trixeo Aerosphere comparado con el MDI de FOR/BUD y el cambio durante el tratamiento desde el inicio en la pre-dosis matutina del FEV₁ valle durante 24 semanas para Trixeo Aerosphere comparado con el MDI de FOR/GLI. Al inicio del estudio, los tratamientos para EPOC notificados de manera más habitual en los ensayos ETHOS y KRONOS fueron ICS+LABA+LAMA (39%, 27% respectivamente), ICS+LABA (31%, 38% respectivamente), y LAMA+LABA (14%, 20% respectivamente). **Efecto sobre las exacerbaciones. Exacerbaciones moderadas o graves:** En el estudio ETHOS de 52 semanas, Trixeo Aerosphere redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves durante el tratamiento en un 24% (CI del 95%: 17, 31; p<0,0001) en comparación con el MDI de FOR/GLI (tasa de 1,08 frente a 1,42 eventos por año-paciente) y en un 13% (CI del 95%: 5, 21; p=0,0027) en comparación con el MDI de FOR/BUD (tasa de 1,08 frente a 1,24 eventos por año-paciente). Los beneficios observados en la tasa anualizada de exacerbaciones de la EPOC moderadas/graves a lo largo de 24 semanas en KRONOS por lo general fueron consistentes con los observados en ETHOS. Las mejorías en comparación con el MDI de FOR/GLI fueron significativas estadísticamente; sin embargo, las mejorías en comparación con el MDI de FOR/BUD y el TBH de FOR/BUD no llegaron a ser estadísticamente significativas. **Exacerbaciones graves (que resultaron en hospitalización o muerte):** En el estudio ETHOS, Trixeo Aerosphere redujo numéricamente la tasa anual de exacerbaciones graves durante el tratamiento en un 16% (CI del 95%: - 3, 31; p=0,0944) en comparación con el MDI de FOR/GLI (tasa de 0,13 frente a 0,15 eventos por año-paciente) y redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones graves durante el tratamiento en un 20% (CI del 95%: 3, 34; p=0,0221) en comparación con el MDI de FOR/BUD (tasa de 0,13 frente a 0,16 eventos por año-paciente). En ambos estudios se observaron efectos beneficiosos sobre las exacerbaciones en pacientes con EPOC moderada, grave y muy grave. **Efectos sobre la función pulmonar.** En los estudios ETHOS y KRONOS, Trixeo Aerosphere mejoró la función pulmonar durante el tratamiento (FEV₁) en comparación con el MDI de FOR/GLI y el MDI de FOR/BUD (ver la tabla 2 para consultar los datos del estudio ETHOS y la tabla 3 para consultar los del estudio KRONOS). Se observó un efecto mantenido durante el periodo de tratamiento de 24 semanas en ambos estudios y durante 52 semanas en el estudio ETHOS.

Tabla 2: Análisis de la función pulmonar en el estudio ETHOS (subestudio espirométrico)

| | Trixeo Aerosphere (N=747) | MDI de FOR/ GLI (N=779) | MDI de FOR/ BUD (N=755) | Diferencia entre los tratamientos CI del 95% | |
|--|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|---|
| | | | | Trixeo Aerosphere frente al MDI de FOR/GLI | Trixeo Aerosphere frente al MDI de FOR/BUD |
| FEV ₁ valle (ml) en 24 semanas, variación de la media de LS con respecto al valor inicial (SE) | 129 (6,5) | 86 (6,6) | 53 (6,5) | 43 ml (25, 60) p<0,0001 | 76 ml (58, 94) p<0,0001# |
| AUC ₀₋₄ del FEV ₁ durante 24 semanas; variación de la media de LS con respecto al valor inicial (SE) | 294 (6,3) | 245 (6,3) | 194 (6,3) | 49 ml (31, 66) p<0,0001# | 99 ml (82, 117) p<0,0001 |

p-valor no ajustado por multiplicidad en el plan de pruebas jerárquico

LS = least squares (mínimos cuadrados), SE = standard error (error estándar), CI = confidence intervals (intervalos de confianza), N = number in Intent-to-treat population (número en la población con intención de tratar)

Tabla 3: Análisis de la función pulmonar en el estudio KRONOS

| | Trixeo Aerosphere (N=639) | MDI de FOR/ GLI (N=625) | MDI de FOR/ BUD (N=314) | TBH de FOR/ BUD (N=318) | Diferencia entre los tratamientos CI del 95% | | |
|--|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|---|---|
| | | | | | Trixeo Aerosphere frente al MDI de FOR/GLI | Trixeo Aerosphere frente al MDI de FOR/BUD | Trixeo Aerosphere frente al TBH de FOR/BUD |
| FEV ₁ valle (ml) en 24 semanas, variación de la media de LS con respecto al valor inicial (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# |
| AUC ₀₋₄ del FEV ₁ durante 24 semanas; variación de la media de LS con respecto al valor inicial (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 |

p-valor no ajustado por multiplicidad en el plan de pruebas jerárquico

LS = least squares (mínimos cuadrados), SE = standard error (error estándar), CI = confidence intervals (intervalos de confianza), N = number in Intent-to-treat population (número en la población con intención de tratar)

Alivio de los síntomas. En ETHOS, la puntuación de disnea inicial media se encontraba entre 5,8 y 5,9 en todos los grupos de tratamiento. Trixeo Aerosphere mejoró significativamente la disnea (medida usando la puntuación focal del Índice Transicional de Disnea [Transition Dyspnoea Index (TDI)] durante 24 semanas) en comparación con el MDI de FOR/GLI (0,40 unidades; CI del 95%: 0,24, 0,55; p<0,0001) y con el MDI de FOR/BUD (0,31 unidades; CI del 95%: 0,15, 0,46; p<0,0001). Estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas. En KRONOS, la puntuación de disnea inicial media se encontraba entre 6,3 y 6,5 en todos los grupos de tratamiento. Trixeo Aerosphere mejoró significativamente la disnea durante 24 semanas en comparación con el TBH de FOR/BUD (0,46 unidades; CI del 95%: 0,16, 0,77; p=0,0031). Las mejorías observadas en comparación con el MDI de FOR/GLI y el MDI de FOR/BUD no llegaron a ser estadísticamente significativas. **Calidad de vida relacionada con la salud.** En ETHOS, Trixeo Aerosphere mejoró significativamente el estado de salud específico de la enfermedad (evaluado mediante la puntuación total en el SGRQ [St. George's Respiratory Questionnaire]) durante 24 semanas en comparación con el MDI de FOR/GLI (mejoría -1,62; CI del 95% -2,27, -0,97; p<0,0001) y en comparación con el MDI de FOR/BUD (mejoría -1,38, CI del 95%: -2,02, -0,73; p<0,0001). Estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas. En KRONOS, las mejorías comparadas con el MDI de FOR/GLI, el MDI de FOR/BUD y el TBH de FOR/BUD no llegaron a ser estadísticamente significativas. **Uso de medicación de rescate.** En ETHOS, Trixeo Aerosphere redujo significativamente el uso de medicación de rescate durante el tratamiento a lo largo de 24 semanas en comparación con el MDI de FOR/GLI (diferencia entre los tratamientos -0,51 inhalaciones/día; CI del 95%: -0,68, -0,34; p<0,0001) y el MDI de FOR/BUD (diferencia entre los tratamientos -0,37 inhalaciones/día; CI del 95%: -0,54, -0,20; p<0,0001). Estas reducciones se mantuvieron durante 52 semanas. En KRONOS, las mejorías comparadas con el MDI de FOR/GLI, el MDI de FOR/BUD y el TBH de FOR/BUD no llegaron a ser estadísticamente significativas. **Población pediátrica.** La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Trixeo Aerosphere en todos los grupos de la población pediátrica en la EPOC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Tras la inhalación de la combinación de formoterol, glicopirronio y budesonida, la farmacocinética de cada componente fue similar a la observada con la administración por separado de cada principio activo. **Efecto de una cámara espaciadora.** El uso de este medicamento con la cámara espaciadora Aerochamber Plus Flow-Vu en voluntarios sanos aumentó la exposición sistémica total (medida mediante el AUC₀₋₄) a la budesonida y el glicopirronio en un 33% y un 55%, respectivamente, mientras que la exposición al formoterol no varió. En los pacientes que presentaban una buena técnica de inhalación, la exposición sistémica no aumentó con el uso de una cámara espaciadora. **Absorción. Budesonida.** Tras la administración por vía inhalatoria de este medicamento en pacientes con EPOC, la C_{max} de budesonida se alcanzó en el plazo de 20 a 40 minutos. El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 1 día de administraciones repetidas de este medicamento y el grado de exposición es aproximadamente 1,3 veces mayor que después de la primera dosis. **Glicopirronio.** Tras la administración por vía inhalatoria de este medicamento en pacientes con EPOC, la C_{max} de glicopirronio se alcanzó a los 6 minutos. El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 3 días de administraciones repetidas de este medicamento y el grado de exposición es aproximadamente 1,8 veces mayor que después de la primera dosis. **Formoterol.** Tras la administración por vía inhalatoria de este medicamento en pacientes con EPOC, la C_{max} de formoterol se alcanzó en el plazo de 40 a 60 minutos. El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 2 días de administraciones repetidas de este medicamento y el grado de exposición es aproximadamente 1,4 veces mayor que después de la primera dosis. **Distribución. Budesonida.** El volumen aparente de distribución de la budesonida en estado de equilibrio es de 1.200 l, estimado mediante un análisis farmacocinético poblacional. La unión a proteínas plasmáticas de la budesonida es de aproximadamente el 90%. **Glicopirronio.** El volumen aparente de distribución del glicopirronio en estado de equilibrio es de 5.500 l, estimado mediante un análisis farmacocinético poblacional. En el intervalo de concentraciones de 2-500 nmol/l, la unión a proteínas plasmáticas del glicopirronio varió entre el 43% y 54%. **Formoterol.** El volumen aparente de distribución del formoterol en estado de equilibrio es de 2.400 l, estimado mediante un análisis farmacocinético poblacional. En el intervalo de concentraciones de 10-500 nmol/l, la unión a proteínas plasmáticas del formoterol varió entre el 46% y el 58%. **Biotransformación. Budesonida.** La budesonida experimenta un alto grado (aproximadamente el 90%) de biotransformación durante el primer

paso hepático, transformándose en metabolitos con baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los principales metabolitos, la 6 β-hidroxiбудесонida y la 16α-hidroxiprednisolona, es inferior al 1% de la actividad glucocorticoide de la budesonida. **Glicopirronio.** Basado en la bibliografía y de un estudio *in vitro* con hepatocitos humanos, el metabolismo desempeña una función poco importante en la eliminación total del glicopirronio. Se observó que el CYP2D6 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del glicopirronio. **Formoterol.** El principal metabolismo del formoterol tiene lugar mediante glucuronidación directa y O-desmetilación, seguidas por la conjugación a metabolitos inactivos. Entre las vías metabólicas secundarias se incluyen la desformilación y la conjugación de sulfatos. Se ha determinado que CYP2D6 y CYP2C son las principales enzimas responsables de la O-desmetilación. **Eliminación. Budesonida.** La budesonida se elimina vía metabólica, principalmente catalizada por la enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesonida se excretan en la orina como tales o en forma conjugada. Solo se han detectado cantidades insignificantes de budesonida intacta en la orina. La semivida de eliminación terminal eficaz de la budesonida, calculada mediante un análisis farmacocinético poblacional, fue de 5 horas. **Glicopirronio.** Después de la administración i.v. de una dosis de 0,2 mg de glicopirronio radiomarcado, el 85% de la dosis se recuperó en la orina 48 horas después de su administración y parte de la radiactividad también se recuperó en la biliar. La semivida de eliminación terminal eficaz del glicopirronio, calculada mediante un análisis farmacocinético poblacional, fue de 15 horas. **Formoterol.** La excreción de formoterol se estudió en seis voluntarios sanos tras la administración simultánea de formoterol radiomarcado por vía oral e i.v. En ese estudio, el 62% de la radiactividad asociada al fármaco se excretó en la orina, mientras que el 24% se eliminó en las heces. La semivida de eliminación terminal eficaz del formoterol, calculada mediante un análisis farmacocinético poblacional, fue de 10 horas. **Poblaciones especiales. Edad, sexo, raza/grupo étnico y peso.** No es necesario ajustar la dosis, en función de los efectos de la edad, el sexo y el peso sobre los parámetros farmacocinéticos de la budesonida, el glicopirronio y el formoterol. No se observaron diferencias importantes en la exposición sistémica total (AUC) de todos los componentes entre voluntarios japoneses, chinos y occidentales sanos. No se dispone de datos farmacocinéticos suficientes en otros grupos étnicos o razas. **Insuficiencia hepática.** No se han realizado estudios de la farmacocinética de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, dado que tanto la budesonida como el formoterol se eliminan principalmente mediante el metabolismo hepático, es previsible que se produzca un aumento de la exposición en los pacientes con insuficiencia hepática grave. El glicopirronio se elimina de la circulación sistémica principalmente por excreción renal, por lo que no es previsible que la insuficiencia hepática afecte a la exposición sistémica. **Insuficiencia renal.** No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la budesonida, el glicopirronio y el formoterol. El efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición a la budesonida, el glicopirronio y el formoterol durante un máximo de 24 semanas se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional. La filtración glomerular estimada (FGe) varió entre 31 y 192 ml/min, lo que abarca desde una insuficiencia renal moderada hasta una función renal normal. La simulación de la exposición sistémica (AUC₀₋₁₂) en pacientes con EPOC e insuficiencia renal moderada (FGe de 45 ml/min) indica un aumento de aproximadamente el 68% de la exposición al glicopirronio en comparación con los pacientes con EPOC con una función renal normal (FGe >90 ml/min). No se observaron efectos de la función renal sobre la exposición a la budesonida ni al formoterol. En los pacientes con EPOC cuyo peso corporal sea bajo y que presenten un grado moderado o grave de insuficiencia renal, la exposición sistémica al glicopirronio puede duplicarse. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos específicos para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No se han realizado estudios de genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo con la combinación de budesonida, glicopirronio y formoterol. En estudios de toxicidad para la reproducción en animales, se ha demostrado que los glucocorticoides como la budesonida inducen malformaciones (fisura palatina, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no son aplicables en humanos a las dosis recomendadas (ver sección 4.6). La budesonida no mostró potencial tumorigénico en ratones. En ratas se observó un aumento de la incidencia de tumores hepatocelulares, lo que se considera un efecto de clase en ratas sometidas a una exposición prolongada a corticosteroides. Los estudios de reproducción en animales con formoterol han demostrado una ligera reducción de la fertilidad en ratas macho con exposiciones sistémicas elevadas y pérdidas de implantación, así como una disminución de la supervivencia posnatal temprana y del peso al nacer con exposiciones sistémicas considerablemente superiores a las alcanzadas con el uso clínico. Se ha observado un ligero aumento de la incidencia de leiomiomas uterinos en ratas y ratones tratados con formoterol, lo que se considera un efecto de clase en roedores tras la exposición prolongada a dosis altas de agonistas de los receptores β-adrenérgicos. Los estudios de reproducción en animales con glicopirronio han demostrado una reducción del peso fetal en ratas y conejos y un aumento escaso del peso corporal de las crías de ratas antes del destete con una exposición sistémica considerablemente superior a la alcanzada con el uso clínico. No se observaron indicios de carcinogenicidad en ratas y ratones. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Norflurano, 1,2-diestearoil-sn-glicerol-3-fosfolina, Cloruro de calcio. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 2 años. Debe utilizarse en los 3 meses siguientes a la apertura de la bolsa. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30 °C. No exponer a temperaturas superiores a 50 °C. No perforar el envase a presión. Conservar en un lugar seco. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Trixeo Aerosphere es un inhalador a presión con dosificador, que consta de un cartucho con revestimiento interno de aluminio, un adaptador de plástico amarillo y una boquilla blanca que tiene incorporada una tapa protectora frente al polvo de plástico gris, y un indicador de dosis. Cada inhalador se envasa individualmente en una bolsa de aluminio que contiene un sobre con material desecante, y envasado en una caja. Tamaño de envase de 1 inhalador con 120 inhalaciones. Envases múltiples de 360 (3 inhaladores de 120) inhalaciones. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. El envase a presión no se debe romper, perforar ni quemar, aunque aparentemente esté vacío. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suecia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/20/1498/002 120 inhalaciones. EU/1/20/1498/003 360 inhalaciones (3 inhaladores de 120). **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 9 diciembre 2020. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 1 octubre 2021. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Aportación reducida (cicero). **PRESENTACIÓN/ES Y PRECIOS.** Trixeo Aerosphere 5 microgramos/7,2 microgramos/160 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión: PVP: 72,95 €; PVP IVA: 75,87 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444

1.Oct.2021 (Var IA+IB Evocap)