

TRIXEO AEROSPHERE®

AstraZeneca AG

Composition

Principes actifs

Fumarate de formotérol dihydraté, glycopyrronium sous forme de bromure de glycopyrronium, budésonide.

Excipients

Norflurane (HFA-134a), 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), chlorure de calcium dihydraté.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Chaque bouffée (dose administrée via l'embout buccal) contient 5 µg de fumarate de formotérol dihydraté, 9 µg de bromure de glycopyrronium (équivalent à 7,2 µg de glycopyrronium) et 160 µg de budésonide.

Cela correspond à une quantité mesurée de 170 µg de budésonide, 9,6 µg de bromure de glycopyrronium (équivalent à 7,7 µg de glycopyrronium) et 5,3 µg de fumarate de formotérol dihydraté (équivalent à 5,1 µg de fumarate de formotérol).

Indications/Possibilités d'emploi

TRIXEO AEROSPHERE est indiqué dans le traitement d'entretien de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste à longue durée d'action ou l'association d'un bêta-2-agoniste à longue durée d'action et d'un antagoniste des récepteurs muscariniques à longue durée d'action (voir rubrique «Efficacité clinique» pour les effets sur le contrôle des symptômes et la prévention des exacerbations).

Posologie/Mode d'emploi

La dose maximale et recommandée est de 2 bouffées 2 fois par jour (2 bouffées le matin et 2 bouffées le soir).

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique «Mises en garde et précautions» et rubrique «Pharmacocinétique»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale légers à modérés, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique «Mises en garde et précautions» et rubrique «Pharmacocinétique»).

Patients âgés

Chez les patients âgés, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique «Pharmacocinétique»).

Enfants et adolescents

L'utilisation de TRIXEO AEROSPHERE ne présente aucun bénéfice pertinent chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) dans l'indication de BPCO.

Prise retardée

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée le plus rapidement possible et la dose suivante doit être administrée à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Mode d'administration

Par voie inhalée

Instructions d'utilisation

Pour s'assurer de l'utilisation correcte du médicament, le patient doit bénéficier d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur par le médecin ou un autre professionnel de santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Le patient sera avisé de lire attentivement la notice d'emballage et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient.

Remarque: il est important d'indiquer au patient:

- de ne pas utiliser l'inhalateur si l'absorbeur d'humidité présent à l'intérieur du sachet plastique s'est échappé de son emballage.
- Pour un résultat optimal, l'inhalateur doit être maintenu à température ambiante avant utilisation.

- d'amorcer l'inhalateur en l'agitant et l'actionnant quatre fois dans l'air avant la première utilisation ou deux fois lorsque l'inhalateur n'a pas été utilisé pendant plus de sept jours, après un nettoyage hebdomadaire ou s'il est tombé.
- de se rincer la bouche avec de l'eau sans l'avaler après l'inhalation afin de diminuer le risque de candidose oropharyngée.

Lorsque TRIXEO AEROSPHERE est actionné, une certaine dose de suspension est expulsée de la cartouche pressurisée. Lorsque le patient inhale par l'embout buccal tout en actionnant l'inhalateur, les principes actifs pénètrent dans les voies aériennes via l'air inspiré.

Les patients qui ont des difficultés à coordonner l'actionnement de l'inhalateur avec l'inspiration peuvent utiliser TRIXEO AEROSPHERE avec une chambre d'inhalation afin de garantir une administration correcte du médicament. La compatibilité avec la chambre d'inhalation *Aerochamber Plus Flow-Vu* a été démontrée (voir rubrique «Pharmacocinétique»).

Contre-indications

Hypersensibilité connue aux principes actifs ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions

L'utilisation de TRIXEO AEROSPHERE n'a pas fait l'objet d'études chez les patients asthmatiques et n'est pas recommandée dans ce groupe de patients.

Ne pas utiliser en traitement d'urgence

Ce médicament n'est pas indiqué en tant que traitement de secours pour traiter des épisodes aigus de bronchospasmes.

Bronchospasme paradoxal

L'administration de formotérol/glycopyrronium/budésonide peut entraîner un bronchospasme paradoxal associé à des sifflements respiratoires soudains et à une détresse respiratoire pouvant engager le pronostic vital. En cas de survenue d'un bronchospasme paradoxal, le traitement par ce médicament doit être arrêté immédiatement. Le patient doit être examiné par un médecin et, si nécessaire, un autre traitement doit être instauré.

Aggravation de la maladie

Il est recommandé de ne pas interrompre brusquement le traitement par ce médicament. Si un patient estime que le traitement est inefficace, il doit poursuivre le traitement et demander un avis médical. L'augmentation de la consommation de bronchodilatateurs à courte durée d'action (traitement dit «de secours») reflète une aggravation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement. Une aggravation soudaine et évolutive des symptômes de la BPCO est susceptible d'engager le pronostic vital, une consultation médicale sans délai est donc nécessaire.

Effets cardiovasculaires

Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (p.ex. fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés après l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques et de sympathomimétiques, dont le glycopyrronium et le formotérol. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire sévère cliniquement significative non contrôlée telle qu'une cardiopathie ischémique instable, un infarctus aigu du myocarde, une cardiomyopathie, des arythmies ou une insuffisance cardiaque sévère.

Avec des préparations à base de bêta-2-agonistes comme TRIXEO AEROSPHERE, il a par ailleurs été rapporté des modifications électrocardiographiques, comme un aplatissement des ondes T, un allongement de l'intervalle Qtc et un sous-décalage du segment ST; la signification clinique de ces modifications est cependant inconnue. Avant la prescription d'un traitement au long cours par un bêta-2-agoniste, tel que TRIXEO AEROSPHERE, il convient de vérifier la présence d'éventuelles comorbidités cardiovasculaires chez les patients atteints de BPCO. Par mesure de précaution, il est également recommandé de réaliser un ECG avec recherche d'un allongement de l'intervalle QTc.

La prudence est, de plus, requise chez les patients présentant un allongement avéré ou suspecté de l'intervalle QTc (QTc > 450 millisecondes pour les hommes et > 470 millisecondes pour les femmes) qui peut être congénital ou induit par des médicaments.

Compte tenu du risque d'arythmie cardiaque en cas d'anesthésie avec des anesthésiques halogénés, TRIXEO AEROSPHERE ne doit plus être utilisé au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie.

TRIXEO AEROSPHERE doit être également utilisé par prudence chez les patients souffrant de thyrotoxicose, de diabète, de phéochromocytome ou d'une hypokaliémie non traitée.

Effets systémiques des corticoïdes

Une corticothérapie inhalée peut induire des effets systémiques, en particulier lors des traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets demeure cependant beaucoup plus rare en cas de corticothérapie inhalée qu'en cas de corticothérapie orale. Les effets systémiques éventuels comprennent: syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, insuffisance corticosurrénalienne, diminution de la densité osseuse, cataracte, glaucome et un certain nombre d'effets agissant sur le psychisme ou le comportement. Les effets potentiels sur la densité osseuse doivent être pris en compte, en particulier chez les patients prenant des doses élevées pendant des périodes prolongées qui présentent simultanément des facteurs de risque d'ostéoporose.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent survenir en cas d'utilisation de corticoïdes systémiques et topiques. Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision trouble ou tout autre trouble visuel, une consultation chez un ophtalmologue doit être envisagée afin d'en examiner les causes possibles, telles qu'une cataracte, un glaucome ou des maladies rares comme une chorioretinopathie séreuse centrale (CSC), causes qui ont été rapportées après l'utilisation de corticoïdes systémiques et topiques (voir rubrique «Effets indésirables»).

Passage d'un traitement oral au traitement inhalé

Une prudence particulière est requise chez les patients traités en relais d'une corticothérapie orale, car ils restent à risque d'altération des fonctions corticosurrénales pendant une longue période. Ce risque peut également exister chez les patients qui ont reçu des corticoïdes à fortes doses ou des corticoïdes inhalés à la dose maximale recommandée sur une période prolongée. Ces patients peuvent présenter des signes et des symptômes d'insuffisance corticosurrénalienne en cas d'exposition à un stress élevé. L'administration supplémentaire de corticoïdes systémiques doit être envisagée au cours des périodes de stress ou en cas de chirurgie programmée.

Pneumonie chez les patients atteints de BPCO

Des études cliniques et des méta-analyses indiquent que le traitement de la BPCO par des corticoïdes inhalés peut augmenter le risque de pneumonie. Le médecin doit par conséquent rester vigilant, car les symptômes cliniques d'une pneumonie peuvent souvent s'apparenter à ceux d'une exacerbation de BPCO.

Hypokaliémie

Une hypokaliémie potentiellement sévère peut résulter d'un traitement par des agonistes des bêta-2-adrénorécepteurs. Ceux-ci peuvent avoir des effets néfastes sur le système cardiovasculaire. Une prudence particulière est recommandée en cas de BPCO sévère, car cet effet peut être potentialisé par une hypoxie. Une hypokaliémie peut également être potentialisée par un traitement concomitant avec d'autres médicaments pouvant induire une hypokaliémie, tels que les dérivés xanthiques, les stéroïdes et les diurétiques (voir rubrique «Interactions»).

Hyperglycémie

L'inhalation de doses élevées d'agonistes des bêta-2-adrénorécepteurs peut entraîner une augmentation de la glycémie. Par conséquent, la glycémie doit être surveillée pendant le traitement conformément aux directives établies pour les patients diabétiques.

Comorbidités

Ce médicament doit être administré avec précaution chez les patients présentant des troubles de la fonction thyroïdienne.

Effet anticholinergique

En raison de son effet anticholinergique, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hyperplasie symptomatique de la prostate, une rétention urinaire ou un glaucome à angle fermé. Les patients doivent être informés des signes et symptômes du glaucome à angle fermé et doivent être avisés d'arrêter d'utiliser ce médicament et de consulter immédiatement un médecin si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

L'administration concomitante de ce médicament avec d'autres médicaments anticholinergiques n'est pas recommandée (voir rubrique «Interactions»).

Trouble de la fonction rénale

Le glycopyrronium étant principalement excrété par voie rénale, les patients présentant des troubles de la fonction rénale sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/min), y compris ceux atteints d'une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, ne doivent être traités par ce

médicament que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique «Pharmacocinétique»).

Trouble de la fonction hépatique

Chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique sévères, ce médicament ne doit être utilisé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique «Pharmacocinétique»). La survenue d'effets secondaires éventuels doit être surveillée chez ces patients.

Interactions

Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude clinique portant sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec ce médicament. D'après les études *in vitro*, le risque d'interactions métaboliques est cependant considéré comme faible (voir rubrique «Pharmacocinétique»).

Le formotérol n'inhibe pas les enzymes du CYP450 aux concentrations thérapeutiques (voir rubrique «Pharmacocinétique»). Le budésonide et le glycopyrronium n'inhibent ni n'induisent les enzymes du CYP450 aux concentrations thérapeutiques.

Le métabolisme du budésonide est principalement médié par le CYP3A4 (voir rubrique «Pharmacocinétique»). Le traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de la protéase du VIH et les médicaments contenant du cobicistat, devraient augmenter le risque de survenue d'effets secondaires systémiques. Ceux-ci devraient par conséquent être évités, à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque d'effets secondaires systémiques des corticoïdes, auquel cas les patients devront être surveillés. Le risque clinique est limité en cas de traitement à court terme (1 à 2 semaines).

Des données limitées concernant cette interaction avec le budésonide inhalé à forte dose indiquent que des augmentations (d'un facteur de quatre, en moyenne) des concentrations plasmatiques peuvent survenir si l'itraconazole, 200 mg une fois par jour, est administré de façon concomitante avec le budésonide inhalé (dose unique de 1 000 µg).

Le glycopyrronium étant principalement éliminé par voie rénale, des interactions sont susceptibles de survenir avec les médicaments agissant sur l'excrétion rénale. *In vitro*, le glycopyrronium est un substrat des transporteurs rénaux OCT2 et MATE1/2K. La cimétidine (inhibiteur test des transporteurs OCT2 et MATE1) a entraîné une faible augmentation de l'exposition systémique totale (ASC_{0-t}) de 22 % au glycopyrronium administré de façon concomitante par voie inhalée et une légère diminution de sa clairance rénale de 23 %.

Interactions pharmacodynamiques

Autres anticholinergiques et sympathomimétiques

L'administration concomitante de ce médicament avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques et/ou des agonistes des bêta-2-adrénorécepteurs à longue durée d'action n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée, car ceux-ci peuvent potentialiser les effets secondaires connus des antagonistes des récepteurs muscariniques ou des antagonistes des bêta-2-adrénorécepteurs inhalés (voir rubriques «Mises en garde et précautions» et «Surdosage»).

L'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques peut entraîner une potentialisation des effets potentiellement additifs. Par conséquent, la prudence est requise lorsque d'autres médicaments bêta-adrénergiques sont prescrits en même temps que le formotérol.

Hypokaliémie induite par un médicament

Une éventuelle hypokaliémie initiale peut être accentuée par l'administration concomitante d'autres médicaments, y compris des dérivés xanthiques, des stéroïdes et des diurétiques non épargneurs potassiques (voir rubrique «Mises en garde et précautions»). L'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie chez les patients traités par des glycosides cardiaques.

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants (y compris en collyre) peuvent diminuer ou augmenter l'effet du formotérol. L'utilisation concomitante de bêta-bloquants doit être évitée, sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels. Si des bêta-bloquants sont nécessaires, il est préférable d'utiliser des bêta-bloquants cardiosélectifs.

Autres interactions pharmacodynamiques

Un traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, la procainamide, les antihistaminiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les antidépresseurs tricycliques et les phénothiazines peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et augmenter le risque

d'arythmies ventriculaires. De plus, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent altérer la tolérance cardiaque aux bêta-2-sympathomimétiques.

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris des médicaments ayant des propriétés similaires comme la furazolidone et la procarbazine, peut déclencher des réactions hypertensives.

Il existe un risque élevé d'arythmies chez les patients recevant une anesthésie concomitante avec des hydrocarbures halogénés.

Grossesse, allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du budésonide, du glycopyrronium et du formotérol chez la femme enceinte.

Les données concernant l'utilisation du budésonide inhalé chez plus de 2 500 femmes enceintes n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque d'effets tératogènes associé au budésonide. Des études en administration unique conduites chez l'être humain ont montré que de très faibles quantités de glycopyrronium franchissaient la barrière placentaire.

Il n'y a pas d'expérience ou de données probantes concernant la sécurité de l'utilisation de l'agent propulseur norflurane (HFA134a) pendant la grossesse ou l'allaitement. Néanmoins, les études sur l'effet du HFA134a sur la fonction reproductrice et le développement embryofœtal chez l'animal n'ont révélé aucun effet néfaste cliniquement pertinent.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée chez l'animal avec ce médicament. Il a été montré que le budésonide induit une toxicité embryofœtale chez le rat et le lapin, un effet de classe des glucocorticoïdes. À des doses/niveaux d'exposition systémique très élevé(e)s, le formotérol a entraîné des pertes implantatoires ainsi que des diminutions du poids à la naissance et de la survie postnatale précoce, tandis que le glycopyrronium n'a pas exercé d'effets significatifs sur la reproduction (voir rubrique «Données précliniques»).

L'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Une étude de pharmacologie clinique a montré que le budésonide inhalé est excrété dans le lait maternel. Néanmoins, le budésonide n'a pas été détecté dans les prélèvements sanguins effectués chez les enfants allaités. Au vu des paramètres pharmacocinétiques, la concentration plasmatique chez l'enfant est estimée à moins de 0,17 % de la concentration plasmatique chez la mère. Par conséquent, il n'est pas attendu d'effets liés au budésonide chez les enfants allaités dont les mères reçoivent des doses thérapeutiques de ce médicament. On ignore si le glycopyrronium ou le formotérol passe dans le lait maternel. Des indices d'un passage du glycopyrronium et du formotérol dans le lait maternel ont été rapportés chez le rat.

L'utilisation de ce médicament chez la femme allaitante ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le nourrisson.

Fertilité

Les études conduites chez le rat ont montré des effets néfastes sur la fertilité uniquement aux doses de formotérol supérieures à l'exposition maximale chez l'être humain (voir rubrique «Données précliniques»). Chez le rat, le budésonide et le glycopyrronium administrés individuellement n'ont entraîné aucun effet indésirable sur la fertilité. Il est peu probable que ce médicament administré à la dose recommandée ait un impact sur la fertilité chez l'être humain.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité est caractérisé par les effets de classe des corticoïdes, des anticholinergiques et des agonistes des bêta-2-adrénorécepteurs associés à chacun des composants de cette association. Les effets secondaires les plus fréquents chez les patients recevant ce médicament étaient des pneumonies (4,6 %), des céphalées (2,7 %) et des infections urinaires (2,7 %).

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont rangés par classe de système d'organes de la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$ à

$< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10\ 000$), Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations

Fréquents: candidose oropharyngée, pneumonie.

Affections du système immunitaire

Occasionnels: réactions d'hypersensibilité.

Fréquence inconnue: angio-œdème.

Affections endocriniennes

Très rares: signes et symptômes d'effets des glucocorticoïdes, p.ex. insuffisance corticosurrénalienne.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: hyperglycémie.

Affections psychiatriques

Fréquents: anxiété, troubles du sommeil.

Occasionnels: dépression, agitation, impatiences, nervosité.

Très rares: troubles du comportement.

Affections du système nerveux

Fréquents: céphalées.

Occasionnels: sensation de vertige, tremblements.

Affections oculaires

Fréquence inconnue: vision floue (voir rubrique «Mises en garde et précautions»), cataracte, glaucome.

Affections cardiaques

Fréquents: palpitations.

Occasionnels: angine de poitrine, tachycardie, arythmies cardiaques (fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: dysphonie, toux.

Occasionnels: irritation de la gorge, bronchospasme.

Affections gastro-intestinales

Fréquents: nausées.

Occasionnels: sécheresse buccale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Occasionnels: hématomes.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents: crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquents: infections urinaires.

Occasionnels: rétention urinaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Occasionnels: douleurs thoraciques.

Description d'effets indésirables spécifiques et informations complémentaires

Pneumonie

L'étude KRONOS était une étude de 24 semaines conduite chez un total de 1 896 patients présentant une BPCO modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 50 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 14 %), parmi lesquels 26 % avaient présenté une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude. L'incidence des événements de pneumonie rapportés jusqu'à la semaine 24 était de 1,9 % (12 patients) avec TRIKEO AEROSPHERE (n = 639), 1,6 % (10 patients) avec le MDI (*metered dose inhaler*, aérosol-doseur) de fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium (FOR/GLY) à 5/7,2 µg (n = 625), 1,9 % (6 patients) avec le MDI de fumarate de formotérol dihydraté/budésonide (FOR/BUD) à 5/160 µg (n = 314) et 1,3 % (4 patients) avec le turbuhaler (TBH) de fumarate de formotérol dihydraté/budésonide (FOR/BUD) à 6/200 µg en ouvert (n = 318).

L'étude ETHOS était une étude de 52 semaines conduite chez un total de 8 529 patients (dans la population étudiée en termes de tolérance) présentant une BPCO modérée à très sévère et un antécédent

d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 43 % de la valeur prédite, ET = 10 %). L'incidence des événements de pneumonie confirmés était de 4,2 % (90 patients) avec TRIEXO AEROSPHERE (n = 2 144), 3,5 % (75 patients) avec le MDI de fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide (FOR/GLY/BUD) à 5/7,2/80 µg (n = 2 124), 2,3 % (48 participants) avec le MDI de FOR/GLY à 5/7,2 µg (n = 2 125) et 4,5 % (96 participants) avec le MDI de FOR/BUD à 5/160 µg (n = 2 136). Dans l'étude ETHOS, il y a eu cinq décès liés à une pneumonie au cours de la phase de traitement de l'étude (deux avec le MDI de FOR/GLY/BUD à 5/7,2/80, trois avec le MDI de FOR/GLY et aucun avec TRIEXO AEROSPHERE).

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Un surdosage peut entraîner une exacerbation des signes et symptômes spécifiques des anticholinergiques et/ou des β2-adrénergiques. Les plus fréquents sont une vision floue, une sécheresse buccale, des nausées, des crampes musculaires, des tremblements, des céphalées, des palpitations et une hypertension systolique. En cas d'utilisation prolongée du médicament à des doses excessives, des effets systémiques des glucocorticoïdes peuvent apparaître. Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage par ce médicament. La conduite à tenir en cas de surdosage est un traitement symptomatique et une surveillance adaptée si nécessaire.

Propriétés/Effets

Code ATC

R03AL11

Mécanisme d'action

TRIXEO AEROSPHERE contient du budésonide, un glucocorticoïde, et deux bronchodilatateurs: le glycopyrronium, un antagoniste des récepteurs muscariniques à longue durée d'action (anticholinergique) et le formotérol, un agoniste des bêta-2-adrénorécepteurs à longue durée d'action.

Le budésonide est un glucocorticoïde qui, lorsqu'il est inhalé, a une activité anti-inflammatoire rapide (en quelques heures) et dose-dépendante au niveau des voies respiratoires.

Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques à longue durée d'action souvent appelé anticholinergique. Les principales cibles des médicaments anticholinergiques sont les récepteurs muscariniques situés dans les voies respiratoires. Dans les voies respiratoires, il exerce ses effets pharmacologiques par l'inhibition du récepteur M₃ au niveau des muscles lisses, entraînant une bronchodilatation. Les effets antagonistes sont compétitifs et réversibles. La prévention des effets bronchoconstricteurs induits par la méthylcholine et l'acétylcholine est dose-dépendante et dure plus de 12 heures.

Le formotérol est un agoniste des bêta-2-adrénorécepteurs sélectif, qui entraîne après son inhalation une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses bronchiques chez les patients présentant une obstruction réversible des voies respiratoires. L'effet bronchodilatateur est dose-dépendant et apparaît dans les 1 à 3 minutes après l'inhalation. La durée de l'effet persiste pendant au moins 12 heures après administration d'une dose unique.

Pharmacodynamique

Voir rubrique «*Mécanisme d'action*»

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité de TRIEXO AEROSPHERE ont été évaluées chez des patients présentant une BPCO modérée à très sévère dans deux études randomisées, en groupes parallèles, intitulées ETHOS et KRONOS. Ces deux études étaient des études multicentriques, en double aveugle. Les patients étaient symptomatiques, avec un score au test d'évaluation de la BPCO (COPD Assessment Test, CAT) ≥10 alors qu'ils avaient reçu au moins deux traitements d'entretien quotidiens depuis au moins 6 semaines avant la sélection.

L'étude ETHOS était une étude de 52 semaines (n = 8 588 patients randomisés; 60 % d'hommes, âge moyen de 65 ans) qui comparait deux inhalations deux fois par jour de TRIEXO AEROSPHERE, du MDI de fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium (FOR/GLY) à 5/7,2 µg et du MDI de fumarate de formotérol dihydraté/budésonide (FOR/BUD) à 5/160 µg. Les patients présentaient une BPCO modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur ≥25 % à < 65 % de la valeur prédite) et ils

devaient avoir un antécédent d'au moins une exacerbation de BPCO modérée ou sévère au cours de l'année précédant la sélection. La proportion de patients atteints de BPCO modérée, sévère et très sévère était respectivement de 29 %, 61 % et 11 %. Le VEMS moyen à l'inclusion était de 1 021 à 1 066 ml dans l'ensemble des groupes. Pendant la phase de sélection, le VEMS post-bronchodilatateur moyen exprimé en pourcentage de la valeur prédite était de 43 % et le score CAT moyen de 19,6. Le critère principal d'évaluation de l'étude ETHOS était le taux d'exacerbations de BPCO modérées ou sévères pendant le traitement par TRIEXO AEROSPHERE par rapport au MDI de FOR/GLY et au MDI de FOR/BUD.

L'étude KRONOS était une étude de 24 semaines (n = 1 902 patients randomisés; 71 % d'hommes, âge moyen de 65 ans) qui comparait deux inhalations deux fois par jour de TRIEXO AEROSPHERE, du MDI de FOR/GLY à 5/7,2 µg, du MDI de FOR/BUD à 5/160 µg et de la préparation de comparaison en ouvert turbuhaler (TBH) de fumarate de formotérol dihydraté/budésonide (FOR/BUD) à 6/200 µg. Les patients présentaient une BPCO modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur ≥25 % à < 80 % de la valeur prédite). La proportion de patients atteints de BPCO modérée, sévère et très sévère était respectivement de 49 %, 43 % et 8 %. Le VEMS moyen à l'inclusion était de 1 050 à 1 193 ml dans l'ensemble des groupes et, pendant la phase de sélection, le VEMS post-bronchodilatateur moyen exprimé en pourcentage de la valeur prédite était de 50 %. Plus de 26 % des patients rapportaient un antécédent d'au moins une exacerbation modérée ou sévère de BPCO au cours de l'année précédente et le score CAT moyen était de 18,3. Dans un sous-groupe de patients, le traitement a été prolongé de 28 semaines, atteignant ainsi jusqu'à 52 semaines. Les critères principaux d'évaluation de l'étude KRONOS étaient l'aire sous la courbe du VEMS entre 0 et 4 heures (ASC₀₋₄VEMS) sur 24 semaines de traitement pour TRIEXO AEROSPHERE par rapport au MDI de FOR/BUD ainsi que la variation entre la valeur de départ et le VEMS résiduel sur 24 semaines de traitement administré le matin pour TRIEXO AEROSPHERE par rapport au MDI de FOR/GLY.

À l'inclusion, les médicaments de la BPCO les plus fréquemment rapportés dans les études ETHOS et KRONOS étaient CSI + LABA + LAMA (resp. 39 % et 27 %), CSI + LABA (resp. 31 % et 38 %) et LAMA + LABA (resp. 14 % et 20 %).

Effet sur les exacerbations

Exacerbations modérées ou sévères

Dans l'étude ETHOS de 52 semaines, TRIEXO AEROSPHERE a significativement réduit le taux annuel d'exacerbations modérées/sévères de 24 % (IC à 95 %: 17, 31; p < 0,0001) comparativement au MDI de FOR/GLY (taux: 1,08 vs 1,42 événement par patient-année) et de 13 % (IC à 95 %: 5, 21; p = 0,0027) comparativement au MDI de FOR/BUD (taux: 1,08 vs 1,24 événement par patient-année).

Les bénéfices observés sur le taux annualisé d'exacerbations modérées/sévères de BPCO sur 24 semaines dans l'étude KRONOS coïncidaient globalement avec ceux observés dans l'étude ETHOS. Les améliorations par rapport au MDI de FOR/GLY étaient statistiquement significatives; les améliorations par rapport au MDI de FOR/BUD et au TBH de FOR/BUD n'ont cependant pas atteint le seuil de signification statistique.

Exacerbations sévères (entraînant une hospitalisation ou le décès)

Dans l'étude ETHOS, TRIEXO AEROSPHERE a numériquement réduit le taux annuel d'exacerbations sévères sous traitement de 16 % (IC à 95 %: -3, 31; p = 0,0943) comparativement au MDI de FOR/GLY (taux: 0,13 vs à 0,15 événement par patient-année) et a significativement réduit le taux annuel d'exacerbations sévères sous traitement de 20 % (IC à 95 %: 3, 34; p = 0,0221) comparativement au MDI de FOR/BUD (taux: 0,13 vs 0,16 événement par patient-année).

Dans les deux études, un bénéfice sur les exacerbations a été observé chez les patients présentant une BPCO modérée, sévère et très sévère.

Effets sur la fonction pulmonaire

Dans les études ETHOS et KRONOS, TRIEXO AEROSPHERE a amélioré la fonction pulmonaire (VEMS) sous traitement comparativement au MDI de FOR/GLY MDI et au MDI de FOR/BUD (voir Tableau 2 pour l'étude ETHOS et Tableau 3 pour l'étude KRONOS). L'effet persistait pendant la période de traitement de 24 semaines dans les deux études, et pendant 52 semaines dans l'étude ETHOS.

Tableau 2: analyse de la fonction pulmonaire – étude ETHOS (sous-étude spirométrique)

	TRIXEO AEROSPHERE (n = 747)	MDI de FOR/GLY (n = 779)	MDI de FOR/BUD (n = 755)	Différence entre les traitements IC à 95 %	
				TRIXEO AEROSPHERE vs MDI de FOR/GLY	TRIXEO AEROSPHERE vs MDI de FOR/BUD
VEMS pré-dose (ml) sur 24 semaines, variation moyenne des MC par rapport à l'inclusion (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) p < 0,0001	76 ml (58, 94) p < 0,0001#
ASC ₀₋₄ du VEMS sur 24 semaines; variation moyenne des MC par rapport à l'inclusion (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p < 0,0001#	99 ml (82, 117) p < 0,0001

6,3 à 6,5 dans tous les groupes de traitement. TRIXEO AEROSPHERE a amélioré de manière significative la détresse respiratoire sur 24 semaines par rapport au TBH de FOR/BUD (0,46 unité; IC à 95 %: 0,16; 0,77; p = 0,0001). Les améliorations par rapport au MDI de FOR/GLY et au MDI de FOR/BUD n'ont pas atteint le seuil de signification statistique.

Qualité de vie liée à la santé

Dans l'étude ETHOS, TRIXEO AEROSPHERE a significativement amélioré l'état de santé spécifique à la maladie (évalué par le score total au St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) sur 24 semaines comparativement au MDI de FOR/GLY (amélioration: -1,62; IC à 95 %: -2,07; -1,17; p < 0,0001) et comparativement au MDI de FOR/BUD (amélioration: -1,38; IC à 95 %: -2,02; -0,73; p < 0,0001). Les améliorations se sont maintenues sur 52 semaines. Dans l'étude KRONOS, les améliorations par rapport au MDI de FOR/GLY, au MDI de FOR/BUD et au TBH de FOR/BUD n'ont pas atteint le seuil de signification statistique.

Recours à un traitement de secours

Dans l'étude ETHOS, le traitement par TRIXEO AEROSPHERE a significativement réduit le recours à un traitement de secours sur 24 semaines comparativement au MDI de FOR/GLY (différence entre les traitements: -0,51 bouffée/jour; IC à 95 %: -0,68; -0,34; p < 0,0001) et au MDI de FOR/BUD (différence entre les traitements: -0,37 bouffée/jour; IC à 95 %: -0,54; -0,20; p < 0,0001). Les diminutions se sont maintenues sur 52 semaines. Dans l'étude KRONOS, les améliorations par rapport au MDI de FOR/GLY, au MDI de FOR/BUD et au TBH de FOR/BUD n'ont pas atteint le seuil de signification statistique.

Pharmacocinétique

Après inhalation de l'association formotérol, glycopyrronium et budésonide, la pharmacocinétique de chacun des composants était similaire à celle observée lorsque chaque principe actif était administré séparément.

Effet d'une chambre d'inhalation

L'utilisation de ce médicament avec la chambre d'inhalation Aerochamber Plus Flow-Vu chez des sujets sains a augmenté l'exposition systémique totale au budésonide et au glycopyrronium (mesurée par l'ASC₀₋₁) de respectivement 33 % et 55 %, tandis que l'exposition au formotérol est restée inchangée. Chez les patients avec une bonne technique d'inhalation, l'exposition n'a pas augmenté avec l'utilisation d'une chambre d'inhalation.

Chez des patients présentant une BPCO, la C_{max} du budésonide après inhalation de ce médicament était atteinte au bout de 20 à 40 minutes. L'état d'équilibre est atteint au bout d'environ 1 jour après l'administration répétée de ce médicament et l'exposition est environ 1,3 fois plus élevée qu'après la première dose.

Glycopyrronium

Chez des patients présentant une BPCO, la C_{max} du glycopyrronium après inhalation de ce médicament était atteinte après 6 minutes. L'état d'équilibre est atteint au bout d'environ 3 jours après l'administration répétée de ce médicament et l'exposition est environ 1,8 fois plus élevée qu'après la première dose.

Chez des patients présentant une BPCO, la C_{max} du formotérol après inhalation de ce médicament était atteinte au bout de 40 à 60 minutes. L'état d'équilibre est atteint au bout d'environ 2 jours après l'administration répétée de ce médicament et l'exposition est environ 1,4 fois plus élevée qu'après la première dose.

Distribution

Budésonide

Une analyse pharmacocinétique de population a mis en évidence un volume de distribution du budésonide à l'état d'équilibre estimé à 1 200 l. La liaison aux protéines plasmatiques du budésonide est d'environ 90 %.

Glycopyrronium

Une analyse pharmacocinétique de population a mis en évidence un volume de distribution du glycopyrronium à l'état d'équilibre estimé à 5 500 l. Sur l'intervalle de concentrations de 2 à 500 nmol/l, la liaison aux protéines plasmatiques du glycopyrronium allait de 43 % à 54 %.

Formotérol

Une analyse pharmacocinétique de population a mis en évidence un volume de distribution du formotérol à l'état d'équilibre estimé à 2 400 l. Sur

Valeur de p non ajustée en fonction de la multiplicité dans le plan d'analyse statistique hiérarchisé

MC = moindres carrés, SE = *Standard Error* (erreur type), IC = intervalle de confiance, n = nombre dans la population en intention de traiter

Tableau 3: analyses de la fonction pulmonaire – étude KRONOS

	TRIXEO AEROSPHERE (n = 639)	MDI de FOR/GLY (n = 625)	MDI de FOR/BUD (n = 314)	TBH de FOR/BUD (n = 318)	Différence entre les traitements IC à 95 %		
					TRIXEO AEROSPHERE vs MDI de FOR/GLY	TRIXEO AEROSPHERE vs MDI de FOR/BUD	TRIXEO AEROSPHERE vs TBH de FOR/BUD
VEMS pré-dose (ml) sur 24 semaines, variation moyenne des MC par rapport à l'inclusion (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#
ASC ₀₋₄ du VEMS sur 24 semaines; variation moyenne des MC par rapport à l'inclusion (SE)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6, 38) p = 0,1448#	104 ml (79, 130) p < 0,0001	64 ml (44, 117) p < 0,0001

Valeur de p non ajustée en fonction de la multiplicité dans le plan d'analyse statistique hiérarchisé

MC = moindres carrés, SE = *Standard Error* (erreur type), IC = intervalle de confiance, n = nombre dans la population en intention de traiter

Soulagement des symptômes

Dans l'étude ETHOS, les scores moyens de dyspnée à l'inclusion variaient de 5,8 à 5,9 dans tous les groupes de traitement. TRIXEO AEROSPHERE a amélioré de manière significative la détresse respiratoire (mesuré à l'aide du score *Transition Dyspnoea Index* [TDI] sur 24 semaines) par rapport au MDI de FOR/GLY (0,40 unité; IC à 95 %: 0,24; 0,55; p < 0,0001) et par rapport au MDI de FOR/BUD (0,31 unité; IC à 95 %: 0,15; 0,46; p < 0,0001). Les améliorations se sont maintenues sur 52 semaines. Dans l'étude KRONOS, les scores moyens de dyspnée à l'inclusion variaient de

l'intervalle de concentrations de 10 à 500 nmol/l, la liaison aux protéines plasmatiques du formotérol allait de 46 % à 58 %.

Métabolisme

Budésonide

Le budésonide est métabolisé par un effet de premier passage hépatique important (environ 90 %) en composés ayant une faible activité glucocorticoïde. L'activité glucocorticoïde des principaux métabolites, 6- β -hydroxy-budésonide et 16- α -hydroxy-prednisolone, est inférieure à 1 % de celle du budésonide.

Glycopyrronium

D'après la littérature et les résultats d'une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains, la métabolisation joue un rôle secondaire dans l'élimination totale du glycopyrronium. Le CYP2D6 s'est avéré être l'enzyme prédominante impliquée dans la métabolisation du glycopyrronium.

Formotérol

Le formotérol est principalement métabolisé par glucuroconjugaison directe et par O-déméthylation suivie d'une conjugaison en métabolites inactifs. Les voies métaboliques secondaires incluent la déformylation et la sulfoconjugaison. Le CYP2D6 et le CYP2C ont été identifiés comme étant les principaux responsables de l'O-déméthylation.

Élimination

Budésonide

Le budésonide est principalement métabolisé par l'enzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés par voie urinaire sous forme inchangée ou sous forme conjuguée. Seules des quantités négligeables de budésonide sous forme inchangée ont été retrouvées dans les urines. D'après une analyse pharmacocinétique de population, la demi-vie plasmatique terminale effective du budésonide est de 5 heures.

Glycopyrronium

Après administration intraveineuse d'une dose de 0,2 mg de glycopyrronium radiomarqué, 85 % de la dose ont été retrouvés dans les urines 48 heures après administration. Une partie de la dose radioactive a également été retrouvée dans la bile. D'après une analyse pharmacocinétique de population, la demi-vie d'élimination terminale du glycopyrronium est de 15 heures.

Formotérol

L'excrétion du formotérol a été étudiée chez six sujets sains après administration simultanée de formotérol radiomarqué par voie orale et intraveineuse. Dans cette étude, 62 % du formotérol radiomarqué ont été excrétés dans les urines et 24 % de la dose ont été éliminés dans les fèces. D'après une analyse pharmacocinétique de population, la demi-vie d'élimination terminale du formotérol est de 10 heures.

Cinétique pour certains groupes de patients

Âge, sexe, origine ethnique et poids

Compte tenu des paramètres pharmacocinétiques du budésonide, du glycopyrronium et du formotérol, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge, du sexe et du poids. Pour tous les principes actifs, il n'a pas été mis en évidence de différence majeure en termes d'exposition systémique totale (ASC) entre les sujets sains japonais, chinois et occidentaux. Les données pharmacocinétiques disponibles sont insuffisantes pour les autres groupes ethniques.

Troubles de la fonction hépatique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec ce médicament chez des patients présentant des troubles de la fonction hépatique. Cependant, le budésonide et le formotérol étant principalement éliminés par métabolisation hépatique, une augmentation de l'exposition est attendue chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique sévères. Le glycopyrronium étant principalement éliminé de la circulation systémique par excrétion rénale, les troubles de la fonction hépatique ne devraient donc pas affecter l'exposition systémique.

Troubles de la fonction rénale

Aucune étude évaluant les effets d'un trouble de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du budésonide, du glycopyrronium et du formotérol n'a été conduite.

L'impact d'un trouble de la fonction rénale sur l'exposition au budésonide, au glycopyrronium et au formotérol pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de population. Le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) variait de 31 à 192 ml/min, ce qui correspondait à un trouble de la fonction rénale modéré

à inexistant. Une simulation de l'exposition systémique (ASC₀₋₁₂) au glycopyrronium chez des patients présentant une BPCO et un trouble de la fonction rénale modéré (DFGe de 45 ml/min) a indiqué une augmentation de 68 % comparativement aux patients présentant une BPCO et une fonction rénale normale (DFGe > 90 ml/min). La fonction rénale n'avait aucune incidence sur l'exposition au budésonide ou au formotérol. Chez les patients présentant une BPCO et un poids corporel faible ainsi qu'un trouble de la fonction rénale modéré à sévère, l'exposition systémique au glycopyrronium peut être multipliée par deux environ.

Données précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles sur la pharmacologie de sécurité, la toxicité en cas d'administration répétée, la génotoxicité et la carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude sur la génotoxicité, le potentiel carcinogène et la toxicité pour la reproduction et pour le développement n'a été réalisée avec l'association budésonide, glycopyrronium et formotérol.

Dans des études de reproduction réalisées chez l'animal, les glucocorticoïdes tels que le budésonide induisent des malformations (fente palatine, malformations du squelette). Ces résultats expérimentaux chez l'animal ne semblent cependant pas pertinents pour l'être humain aux doses recommandées (voir rubrique «Grossesse, Allaitement»). Le budésonide n'a pas montré de potentiel tumorigène chez la souris. Chez le rat, une incidence accrue de tumeurs hépatocellulaires a été observée, ce qui est considéré comme étant un effet de classe chez les rats après une exposition à long terme aux corticoïdes.

Les études de reproduction réalisées chez l'animal avec le formotérol ont montré une légère réduction de la fertilité chez les rats mâles à une exposition systémique élevée ainsi que des pertes implantatoires, et également une diminution de la survie postnatale précoce et du poids à la naissance à des expositions systémiques considérablement plus élevées que celles atteintes dans la pratique clinique. Une légère augmentation de l'incidence de léiomyomes utérins a été observée chez des rats et des souris traités par formotérol, ceci étant considéré comme un effet de classe chez les rongeurs après une exposition à long terme à des doses élevées d'agonistes des bêta-2-adrénorécepteurs.

Les études de reproduction réalisées chez l'animal avec le glycopyrronium ont montré une diminution du poids fœtal chez le rat et le lapin et une faible prise de poids chez le raton avant le sevrage à des expositions systémiques qui étaient beaucoup plus élevées que celles atteintes dans la pratique clinique. Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez le rat et la souris.

Remarques particulières

Incompatibilités

Non pertinent

Influence sur les méthodes de diagnostic

Non pertinent

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Stabilité après ouverture

À utiliser dans les 3 mois après ouverture du sachet.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Conserver au sec.

La cartouche pressurisée ne doit pas être exposée à des températures supérieures à 50°C, ni être cassée, percée ou brûlée, même si elle semble vide.

Conserver hors de portée des enfants.

Nature et contenu de l'emballage

TRIXEO AEROSPHERE est un aérosol-doseur pressurisé, comprenant une cartouche revêtue d'aluminium, un actionneur en plastique jaune et un embout buccal blanc fermé par un capuchon en plastique gris attaché le préservant des poussières ainsi qu'un indicateur de doses. Chaque inhalateur est enveloppé individuellement dans un sachet en aluminium laminé contenant un absorbeur d'humidité et conditionné dans une boîte.

Numéro d'autorisation

68388 (Swissmedic)

Présentation

TRIXEO AEROSPHERE 5/7,2/160 µg, 1 inhalateur contenant 120 bouffées (B)

TRIXEO AEROSPHERE 5/7,2/160 µg, conditionnement multiple contenant 360 bouffées (3 inhalateurs contenant chacun 120 bouffées) (B)

Titulaire de l'autorisation

AstraZeneca AG, 6340 Baar

Mise à jour de l'information

Janvier 2022