

# TRIXEO AEROSPHERE®

AstraZeneca AG

## Composizione

### Principi attivi

Formoterolo fumarato diidrato, glicopirronio come glicopirronio bromuro, budesonide.

### Sostanze ausiliarie

Norflurano (HFA-134a), 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (DSPC), cloruro di calcio diidrato.

### Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Sospensione pressurizzata per inalazione.

Ogni erogazione (dose rilasciata attraverso il boccaglio) contiene 5 µg di formoterolo fumarato diidrato, 9 µg di glicopirronio bromuro (equivalenti a 7,2 µg di glicopirronio) e 160 µg di budesonide.

Ciò corrisponde a una quantità predosata di 170 µg di budesonide, 9,6 µg di glicopirronio bromuro (equivalenti a 7,7 µg di glicopirronio) e 5,3 µg di formoterolo fumarato diidrato (equivalenti a 5,1 µg di formoterolo fumarato).

### Indicazioni/Possibilità d'impiego

TRIXEO AEROSPHERE è indicato come terapia di mantenimento in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia ostruttiva cronica (BPCO) da moderata a grave che non sono adeguatamente trattati con una combinazione di un corticosteroide inalatorio e un beta2-agonista a lunga durata d'azione o una combinazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione (per gli effetti sul controllo della sintomatologia e la prevenzione delle esacerbazioni cfr. la rubrica «Efficacia clinica»).

### Posologia/Impiego

La dose massima e raccomandata è di 2 erogazioni 2 volte al giorno (2 erogazioni al mattino e 2 erogazioni alla sera).

#### Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Non sono necessari adeguamenti della dose nei pazienti con disturbo della funzionalità epatica (cfr. le rubriche «Avvertenze e misure precauzionali» e «Farmacocinetica»).

#### Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con disturbo della funzionalità renale da lieve a moderata (cfr. le rubriche «Avvertenze e misure precauzionali» e «Farmacocinetica»).

#### Pazienti anziani

Non è necessario alcun adeguamento della dose nei pazienti anziani (cfr. la rubrica «Farmacocinetica»).

#### Bambini e adolescenti

Per l'indicazione della BPCO non vi è alcun uso rilevante di TRIXEO AEROSPHERE nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore a 18 anni).

#### Somministrazione ritardata della dose

Se viene saltata una dose, questa deve essere recuperata non appena possibile e la dose successiva deve essere assunta all'ora usuale. Non raddoppiare la dose per compensare quella dimenticata.

#### Modo di somministrazione

Per uso inalatorio.

#### Indicazioni per l'uso

Per garantire un corretto impiego del medicamento, un medico o il personale medico specializzato devono istruire il paziente all'uso corretto dell'inalatore, verificando regolarmente la tecnica di inalazione del paziente. Il paziente deve essere avvisato che deve leggere con attenzione il foglietto illustrativo e seguire le indicazioni per l'uso lì contenute.

**Nota:** è importante istruire il paziente a:

- non usare l'inalatore se l'essiccante, contenuto nella bustina trasparente, è fuoriuscito dalla sua confezione.
- portare l'inalatore a temperatura ambiente prima dell'uso al fine di ottenere i migliori risultati.
- preparare l'inalatore al funzionamento agitandolo e rilasciando quattro erogazioni in aria prima del primo utilizzo, o due erogazioni quando l'inalatore non è stato usato per più di sette giorni, dopo la pulizia settimanale o se è caduto.
- sciacquarsi la bocca con acqua dopo l'inalazione per ridurre il rischio di infezione orofaringea da Candida e non ingerire il liquido di risciacquo.

Quando TRIXEO AEROSPHERE viene azionato, un volume della sospensione viene espulso dal contenitore pressurizzato. Quando il paziente inala attraverso il boccaglio azionando contemporaneamente l'inalatore, i principi attivi entrano nelle vie aeree con l'aria inspirata.

I pazienti che hanno difficoltà a coordinare l'erogazione con l'inspirazione possono usare TRIXEO AEROSPHERE con un distanziatore (ausilio all'inalazione) al fine di usare in modo corretto il medicamento. È stata dimostrata la compatibilità con il distanziatore *Aerochamber Plus Flow-Vu* (cfr. la rubrica «Farmacocinetica»).

### Controindicazioni

Ipersensibilità nota ai principi attivi o a una delle sostanze ausiliarie.

### Avvertenze e misure precauzionali

L'uso di TRIXEO AEROSPHERE nei pazienti asmatici non è stato esaminato e non è consigliato per questo gruppo di pazienti.

#### Non per terapia acuta

Questo medicamento non è indicato per il trattamento di episodi acuti di broncospasmo, ossia come terapia di emergenza.

#### Broncospasmo paradossoso

Dopo l'uso di formoterolo/glicopirronio/budesonide può verificarsi broncospasmo paradossoso con improvvisa insorgenza di respiro sibilante e dispnea ed esito potenzialmente letale. In caso di broncospasmo paradossoso, il trattamento con questo medicamento deve essere interrotto immediatamente. Il paziente deve essere visitato da un medico ed eventualmente deve essere istituita una terapia alternativa.

#### Peggioramento della malattia

Si raccomanda di non interrompere bruscamente il trattamento con questo medicamento. Se un paziente trova il trattamento inefficace, deve continuare la terapia e consultare un medico. Un aumentato ricorso a broncodilatatori a breve durata d'azione (*reliever*) è suggestivo di un peggioramento della malattia sottostante e richiede una rivalutazione della terapia. Un peggioramento improvviso e progressivo dei sintomi di BPCO è potenzialmente rischioso per la vita e il paziente deve essere immediatamente visitato da un medico.

#### Effetti cardiovascolari

Dopo l'uso di antagonisti del recettore muscarinico e di simpaticomimetici, inclusi glicopirronio e formoterolo, possono manifestarsi effetti cardiovascolari quali aritmie cardiache, ad es. fibrillazione atriale e tachicardia. L'uso di questo medicamento richiede cautela in pazienti con malattie cardiovascolari clinicamente significative, non controllate e di grave entità come ad es. cardiopatia ischemica instabile, infarto miocardico acuto, cardiomiopatia, aritmie e insufficienza cardiaca grave.

Con i preparati a base di beta2-agonisti come TRIXEO AEROSPHERE sono state inoltre riferite alterazioni elettrocardiografiche quali ad es. appiattimento dell'onda T, prolungamento dell'intervallo QTc e abbassamento del tratto ST; tuttavia, la rilevanza clinica di queste alterazioni non è nota. Prima di prescrivere un trattamento cronico con un beta2-agonista come TRIXEO AEROSPHERE, occorre accertare se siano presenti di comorbilità cardiovascolari nei pazienti affetti da BPCO e, a titolo precauzionale, si raccomanda anche l'esecuzione di un ECG per rilevare un eventuale prolungamento dell'intervallo QTc.

È inoltre richiesta cautela quando si trattano pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc noto o sospetto (QTc >450 millisecondi per gli uomini e >470 millisecondi per le donne), congenito o indotto da medicinali.

In caso di anestesia con agenti anestetici alogenati si deve fare attenzione a sospendere l'uso di TRIXEO AEROSPHERE almeno 12 ore prima dell'inizio dell'anestesia, a causa del rischio di aritmie cardiache.

È inoltre richiesta cautela con l'uso di TRIXEO AEROSPHERE in pazienti con tireotossicosi, diabete mellito, feocromocitoma o ipokaliemia non trattata.

#### Effetti collaterali sistemici dei corticosteroidi

Possono verificarsi effetti collaterali sistemici con qualsiasi corticosteroide per uso inalatorio, soprattutto se prescritto a dosi elevate per un periodo prolungato. La comparsa di questi effetti è comunque notevolmente meno frequente con l'uso inalatorio rispetto ai corticosteroidi somministrati per via orale. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, sintomi cushingoidi, ridotta funzionalità surrenalica, riduzione della densità ossea, cataratta, glaucoma e, una serie di effetti sulla psiche o sul comportamento. I possibili effetti sulla densità ossea devono essere presi in considerazione specialmente in pazienti trattati con dosi elevate per periodi prolungati, che al contempo presentano fattori di rischio per l'osteoporosi.

#### Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi, sia sistemici sia topici, possono manifestarsi disturbi visivi. Se un paziente presenta sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause, tra cui cataratta, glaucoma e malattie rare come la

corioretinopatia sierosa centrale (CSC), che sono state segnalate in seguito all'uso di corticosteroidi sistemici e topici (cfr. la rubrica «*Effetti indesiderati*»).

#### *Passaggio da un trattamento orale al trattamento inalatorio*

Particolare attenzione è richiesta nel caso di pazienti che effettuano il passaggio da steroidi orali poiché restano a rischio di compromissione della funzionalità surrenalica per un considerevole periodo di tempo. Questo rischio può interessare anche i pazienti in precedenza trattati con corticosteroidi ad alto dosaggio o con corticosteroidi inalatori alla dose massima raccomandata per periodi prolungati. Quando esposti a stress intenso, questi pazienti possono presentare segni e sintomi di insufficienza surrenalica. Nei periodi di maggiore stress o in caso di interventi chirurgici programmati occorre considerare una somministrazione aggiuntiva di corticosteroidi sistemici.

#### *Infezione polmonare nei pazienti con BPCO*

Studi clinici e meta-analisi indicano che il trattamento della BPCO con corticosteroidi inalatori può aumentare il rischio di infezione polmonare. Di conseguenza il medico deve essere vigile, in quanto di frequente i sintomi clinici di infezione polmonare e di esacerbazione della BPCO si sovrappongono.

#### *Ipokaliemia*

Dalla terapia con agonisti dei recettori beta2-adrenergici può derivare un'ipokaliemia potenzialmente grave, con il potenziale di produrre effetti avversi sul sistema cardiovascolare. In caso di BPCO grave è richiesta particolare cautela in quanto questo effetto può essere potenziato da ipossia. L'ipokaliemia può risultare più marcata anche in caso di trattamento concomitante con altri medicinali che possono indurre ipokaliemia, come derivati xantini, steroidi e diuretici (cfr. la rubrica «*Interazioni*»).

#### *Iperglicemia*

L'inalazione di alte dosi di agonisti dei recettori beta2-adrenergici può causare aumenti glicemici. Pertanto, durante il trattamento occorre effettuare misurazioni della glicemia seguendo le linee guida consolidate per i pazienti con diabete.

#### *Comorbilità*

Questo medicamento deve essere usato con cautela nei pazienti con disfunzioni tiroidee.

#### *Effetto anticolinergico*

A fronte del suo effetto anticolinergico, questo medicamento deve essere usato con cautela nei pazienti con iperplasia prostatica sintomatica, esitazione minzionale o glaucoma ad angolo stretto. I pazienti devono essere istruiti sui segni e sintomi del glaucoma ad angolo stretto e informati che, in caso di comparsa di tali segni o sintomi, devono interrompere l'uso del medicamento e consultare immediatamente un medico.

L'uso concomitante di questo medicamento con altri anticolinergici non è consigliato (cfr. la rubrica «*Interazioni*»).

#### *Disturbo della funzionalità renale*

Poiché glicopirronio è escreto principalmente per via renale, i pazienti con grave disturbo della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min), inclusi quelli con insufficienza renale terminale che richiede dialisi, devono essere trattati con questo medicamento solo se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (cfr. la rubrica «*Farmacocinetica*»).

#### *Disturbo della funzionalità epatica*

Nei pazienti con grave disturbo della funzionalità epatica questo medicamento deve essere usato solo se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (cfr. la rubrica «*Farmacocinetica*»). Questi pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di potenziali effetti collaterali.

### **Interazioni**

#### *Interazioni farmacocinetiche*

Non sono stati condotti studi clinici sulle interazioni farmacologiche con questo medicamento. Tuttavia, sulla base di studi *in vitro* il potenziale di interazione metabolica è considerato basso (cfr. la rubrica «*Farmacocinetica*»).

A concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico, formoterolo non causa inibizione degli enzimi del CYP450 (cfr. la rubrica «*Farmacocinetica*»). A concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico, budesonide e glicopirronio non determinano inibizione né induzione degli enzimi del CYP450.

Il metabolismo di budesonide è principalmente mediato dal CYP3A4 (cfr. la rubrica «*Farmacocinetica*»). Si prevede che il trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A, ad es. itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV e medicinali contenenti cobicistat, aumenti il rischio di effetti collaterali sistemici, e deve pertanto essere evitato a meno che il beneficio atteso non superi il rischio degli effetti collaterali dei corticosteroidi sistemici, nel qual caso i pazienti devono essere monitorati per tali effetti. Ciò è di importanza clinica limitata per l'uso a breve termine (1-2 settimane).

Dati limitati su questa interazione in rapporto ad alte dosi inalate di budesonide indicano che possono verificarsi aumenti dei livelli plasmatici (in media di quattro volte) se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene somministrato in concomitanza con budesonide per via inalatoria (dose singola di 1000 µg).

Poiché glicopirronio è escreto principalmente per via renale, le interazioni potrebbero potenzialmente verificarsi con medicinali che influiscono sui meccanismi di escrezione renale. *In vitro*, glicopirronio è un substrato per i trasportatori renali OCT2 e MATE1/2K. L'effetto di cimetidina (un inibitore sonda di OCT2 e MATE1) somministrata in concomitanza sull'eliminazione di glicopirronio inalato ha evidenziato un aumento limitato della concentrazione sistemica totale (AUC<sub>0-t</sub>) pari al 22% e una lieve riduzione della clearance renale pari al 23%.

#### *Interazioni farmacodinamiche*

##### *Altri anticolinergici e simpaticomimetici*

L'uso concomitante di questo medicamento e di altri medicinali contenenti anticolinergici e/o agonisti dei recettori beta2-adrenergici a lunga durata d'azione non è stato esaminato e non è consigliato, in quanto potrebbe potenziare gli effetti collaterali noti degli antagonisti del recettore muscarinico o degli agonisti dei recettori beta2-adrenergici per via inalatoria (cfr. le rubriche «*Avvertenze e misure precauzionali*» e «*Sovradosaggio*»).

L'uso concomitante di altri medicinali beta-adrenergici può avere effetti potenzialmente additivi; pertanto è richiesta cautela nella prescrizione concomitante di altri beta-adrenergici con formoterolo.

##### *Ipokaliemia indotta da farmaco*

La possibile ipokaliemia iniziale può essere potenziata dalla terapia concomitante con altri medicinali, ivi compresi derivati xantini, steroidi e diuretici non risparmiatori di potassio (cfr. la rubrica «*Avvertenze e misure precauzionali*»). L'ipokaliemia può aumentare la predisposizione alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi cardioattivi.

##### *Betabloccanti*

I betabloccanti (inclusi i colliri) possono indebolire o neutralizzare l'effetto di formoterolo. Occorre evitare l'uso concomitante di betabloccanti, a meno che il beneficio atteso non superi i potenziali rischi. Se è necessario l'impiego di betabloccanti, sono da preferirsi quelli cardioselettivi.

##### *Altre interazioni farmacodinamiche*

Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, antistaminici, inibitori delle monoamminossidasi, antidepressivi triciclici e fenotiazine può prolungare l'intervallo QT e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcool possono compromettere la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta2-simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamminossidasi, inclusi medicinali con proprietà simili a quelle di furazolidone e procarbazine, può scatenare reazioni ipertensive.

Esiste un rischio elevato di aritmie in caso di anestesia concomitante con idrocarburi alogenati.

### **Gravidanza, allattamento**

#### *Gravidanza*

Ad oggi non esiste esperienza o è disponibile solo un'esperienza molto limitata in merito all'uso di budesonide, glicopirronio e formoterolo in donne in gravidanza.

I dati relativi all'uso di budesonide per inalazione in più di 2500 gravidanze esposte non indicano un aumento del rischio di effetti teratogeni associati a budesonide. Studi a dose singola nell'uomo hanno evidenziato che quantità molto piccole di glicopirronio attraversano la barriera placentare.

Non vi sono esperienze né evidenze di problemi di sicurezza con l'uso del propellente norflurano (HFA134a) durante la gravidanza o l'allattamento. Studi sull'effetto di HFA134a sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo embrionofetale negli animali non hanno comunque rivelato effetti avversi clinicamente rilevanti.

Non sono stati condotti studi di tossicologia riproduttiva sugli animali con questo medicamento. È stato dimostrato che budesonide induce tossicità embrionofetale nel ratto e nel coniglio, un effetto di classe dei glucocorticoidi. A dosi/livelli di esposizione sistemica molto elevati, formoterolo ha causato perdita di impianti embrionali, nonché riduzioni del peso alla nascita e della sopravvivenza nel primo periodo postnatale, mentre glicopirronio non ha avuto effetti significativi sulla riproduzione (cfr. la rubrica «*Dati preclinici*»).

L'uso di questo medicamento in donne in gravidanza deve essere preso in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

#### *Allattamento*

Uno studio clinico di farmacologia ha evidenziato che budesonide per inalazione viene escreto nel latte materno. Tuttavia, la sua presenza non è stata rilevata nei campioni ematici di bambini allattati al seno. Sulla base di parametri farmacocinetici, la concentrazione plasmatica nel bambino è stimata a meno dello 0,17% della concentrazione plasmatica della madre. Di conseguenza, non si prevedono effetti da parte di budesonide in bambini allattati al seno le cui madri ricevono dosi terapeutiche di questo medicamento. Non è noto se glicopirronio o formoterolo passino nel latte materno. Per il ratto, sono state segnalate evidenze del passaggio di glicopirronio e formoterolo nel latte materno.

L'uso di questo medicamento in donne durante l'allattamento deve essere preso in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre è superiore a ogni possibile rischio per il lattante.

#### **Fertilità**

Gli studi condotti nel ratto hanno mostrato compromissioni della fertilità solo a livelli di dose superiori alla massima esposizione umana a formoterolo (cfr. la rubrica «*Dati preclinici*»). Budesonide e glicopirronio, quando somministrati singolarmente, non hanno causato alcun effetto indesiderato sulla fertilità nel ratto. È improbabile che questo medicamento usato alla dose raccomandata comprometta la fertilità umana.

#### **Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

Non sono stati effettuati studi in merito.

#### **Effetti indesiderati**

##### *Riassunto del profilo di sicurezza*

Il profilo di sicurezza è caratterizzato dagli effetti di classe di corticosteroidi, anticolinergici e agonisti dei recettori beta2-adrenergici associati ai singoli componenti della combinazione. Gli effetti collaterali più comunemente segnalati nei pazienti trattati con questo medicamento sono stati infezione polmonare (4,6%), cefalea (2,7%) e infezioni delle vie urinarie (2,7%).

##### *Elenco degli effetti indesiderati*

Gli effetti indesiderati sono classificati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e la frequenza secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### *Infezioni ed infestazioni*

**Comune:** infezione orofaringea da Candida, infezione polmonare.

##### *Disturbi del sistema immunitario*

**Non comune:** reazioni da ipersensibilità.

**Non nota:** angioedema.

##### *Patologie endocrine*

**Molto raro:** segni e sintomi di effetti tipici dei glucocorticoidi, ad es. ipofunzione corticosurrenalica.

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

**Comune:** iperglicemia.

##### *Disturbi psichiatrici*

**Comune:** stati ansiosi, disturbi del sonno.

**Non comune:** depressione, agitazione, irrequietezza, nervosismo.

**Molto raro:** disturbi del comportamento.

##### *Patologie del sistema nervoso*

**Comune:** cefalea.

**Non comune:** capogiro, tremore.

##### *Patologie dell'occhio*

**Non nota:** visione offuscata (cfr. anche la rubrica «*Avvertenze e misure precauzionali*»), cataratta, glaucoma.

##### *Patologie cardiache*

**Comune:** palpitazioni.

**Non comune:** angina pectoris, tachicardia, aritmie cardiache (fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli).

##### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

**Comune:** disfonia, tosse.

**Non comune:** irritazioni della faringe, broncospasmo.

##### *Patologie gastrointestinali*

**Comune:** nausea.

**Non comune:** bocca secca.

##### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

**Non comune:** ematomi.

##### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

**Comune:** crampi muscolari.

##### *Patologie renali e urinarie*

**Comune:** infezioni urinarie.

**Non comune:** esitazione minzionale.

#### **Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione**

**Non comune:** dolore toracico.

#### **Descrizione di specifici effetti indesiderati e informazioni supplementari**

##### *Infezione polmonare*

KRONOS è stato uno studio della durata di 24 settimane condotto su un totale di 1896 pazienti con BPCO da moderata a molto grave (FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatatore allo screening 50% del predetto, deviazione standard [SD] 14%), il 26% dei quali aveva accusato un'esacerbazione di BPCO nell'anno precedente l'ingresso nello studio. L'incidenza di eventi di infezione polmonare segnalati fino alla settimana 24 è stata pari all'1,9% (12 pazienti) per TRIEXO AEROSPHERE (n = 639), all'1,6% (10 pazienti) per formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio (FOR/GLY) MDI (*metered dose inhaler*, inalatore predosato) 5/7,2 µg (n = 625), all'1,9% (6 pazienti) per formoterolo fumarato diidrato/budesonide (FOR/BUD) MDI 5/160 µg (n = 314) e all'1,3% (4 pazienti) per formoterolo fumarato diidrato/budesonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 µg (n = 318) in aperto.

ETHOS è stato uno studio di 52 settimane condotto su un totale di 8529 pazienti (nella popolazione di sicurezza) con BPCO da moderata a molto grave e storia di esacerbazioni da moderate a gravi nei 12 mesi precedenti (FEV<sub>1</sub> medio post-broncodilatatore allo screening 43% del predetto, SD 10%).

L'incidenza dei casi confermati di infezione polmonare è stata del 4,2% (90 pazienti) per TRIEXO AEROSPHERE (n = 2144), del 3,5% (75 pazienti) per formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio/budesonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 µg (n = 2124), del 2,3% (48 partecipanti) per FOR/GLY MDI 5/7,2 µg (n = 2125) e del 4,5% (96 partecipanti) per FOR/BUD MDI 5/160 µg (n = 2136). In ETHOS, si sono verificati cinque casi fatali di infezione polmonare durante la fase di trattamento dello studio (due con FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, tre con FOR/GLY MDI e nessuno con TRIEXO AEROSPHERE).

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

##### **Posologia eccessiva**

Un sovradosaggio può portare ad esagerati segni e sintomi anticolinergici e/o beta2-adrenergici; i più comuni sono visione offuscata, bocca secca, nausea, crampo muscolare, tremore, cefalea, palpitazioni e ipertensione sistolica. Se utilizzato cronicamente in dosi eccessive, possono manifestarsi effetti sistemici da glucocorticoidi.

Non esiste un trattamento specifico per un sovradosaggio di questo medicamento. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a terapie di supporto e, se necessario, ad apposito monitoraggio.

##### **Proprietà/Effetti**

###### *Codice ATC*

R03AL11

###### *Meccanismo d'azione*

TRIEXO AEROSPHERE contiene budesonide, un glucocorticoide, e due broncodilatatori: glicopirronio, un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione (anticolinergico), e formoterolo, un agonista dei recettori beta2-adrenergici a lunga durata d'azione.

Budesonide è un glucocorticoide che, una volta inalato, produce nelle vie aeree un effetto antinfiammatorio rapido (entro qualche ora) e dose-dipendente.

Glicopirronio è un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione, spesso definito anticolinergico. Gli anticolinergici agiscono soprattutto a livello dei recettori muscarinici nelle vie aeree. Glicopirronio produce i suoi effetti farmacologici attraverso l'inibizione del recettore M<sub>3</sub> nella muscolatura liscia delle vie aeree, generando così broncodilatazione. L'antagonismo è di tipo competitivo e reversibile. La soppressione degli effetti broncocostrittori indotti da metilcolina e acetilcolina è risultata dose-dipendente e si è protratta per più di 12 ore.

Formoterolo è un agonista selettivo dei recettori beta2-adrenergici che, quando inalato, produce un rapido e prolungato rilassamento della muscolatura liscia bronchiale nei pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose-dipendente, con insorgenza entro 1-3 minuti dall'inalazione. La durata dell'effetto è di almeno 12 ore dopo una singola dose.

###### *Farmacodinamica*

Vedere le indicazioni in «*Meccanismo d'azione*».

###### *Efficacia clinica*

L'efficacia e la sicurezza di TRIEXO AEROSPHERE sono state esaminate in pazienti con BPCO da moderata a molto grave in due studi randomizzati, a gruppi paralleli: ETHOS e KRONOS. Entrambi gli studi erano multicentrici, in doppio cieco. I pazienti erano sintomatici con un punteggio nel test di valutazione della BPCO (*COPD Assessment Test*; CAT)  $\geq 10$  durante il

trattamento con due o più terapie di mantenimento giornaliere per almeno 6 settimane prima dello screening.

ETHOS è stato uno studio di 52 settimane (n = 8588 soggetti randomizzati; il 60% di sesso maschile, età media 65 anni) che ha messo a confronto due inalazioni due volte al giorno di TRIEXO AEROSPHERE, formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio (FOR/GLY) MDI 5/7,2 µg e formoterolo fumarato diidrato/budesonide (FOR/BUD) MDI 5/160 µg. I pazienti erano affetti da BPCO da moderata a molto grave (FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore da ≥25% a <65% del predetto) e dovevano presentare una storia di una o più esacerbazioni moderate o gravi di BPCO nell'anno precedente allo screening. La percentuale di pazienti con BPCO moderata, grave e molto grave era rispettivamente pari al 29%, 61% e 11%. Il FEV<sub>1</sub> medio al basale in tutti i gruppi era compreso tra 1021 e 1066 ml. Durante lo screening, il FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore medio è risultato pari al 43% del predetto e il punteggio CAT medio è risultato pari a 19,6. L'endpoint primario dello studio ETHOS era il tasso di esacerbazioni moderate o gravi di BPCO durante il trattamento con TRIEXO AEROSPHERE rispetto a FOR/GLY MDI e FOR/BUD MDI.

KRONOS è stato uno studio di 24 settimane (n = 1902 soggetti randomizzati; il 71% di sesso maschile, età media 65 anni) che ha messo a confronto due inalazioni due volte al giorno di TRIEXO AEROSPHERE, FOR/GLY MDI 5/7,2 µg, FOR/BUD MDI 5/160 µg e il preparato di confronto in aperto formoterolo fumarato diidrato/budesonide Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 µg. I pazienti erano affetti da BPCO da moderata a molto grave (FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore da ≥25% a <80% del predetto). La percentuale di pazienti con BPCO moderata, grave e molto grave era rispettivamente pari al 49%, 43% e 8%. Il FEV<sub>1</sub> medio al basale in tutti i gruppi variava da 1050 a 1193 ml, e durante il periodo di screening il FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore medio è risultato pari al 50% del predetto, oltre il 26% dei pazienti ha riferito una storia di una o più esacerbazioni moderate o gravi di BPCO nell'anno precedente, e il punteggio CAT medio è risultato pari a 18,3. Per un sottogruppo di pazienti vi è stata un'estensione della terapia di 28 settimane, con un massimo di 52 settimane di trattamento. Gli endpoint primari dello studio KRONOS erano il FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub> (FEV<sub>1</sub> area sotto la curva da 0 a 4 ore) durante il trattamento di 24 settimane per TRIEXO AEROSPHERE rispetto a FOR/BUD MDI e la variazione rispetto al basale del FEV<sub>1</sub> di valle durante il trattamento mattutino nell'arco di 24 settimane per TRIEXO AEROSPHERE rispetto a FOR/GLY MDI.

Al momento dell'inclusione nello studio, i medicinali per la BPCO più comunemente riportati negli studi ETHOS e KRONOS sono stati: ICS+LABA+LAMA (rispettivamente 39% e 27%), ICS+LABA (rispettivamente 31% e 38%) e LAMA+LABA (rispettivamente 14% e 20%).

#### Effetto sulle esacerbazioni

##### Esacerbazioni moderate o gravi:

Nello studio ETHOS, della durata di 52 settimane, TRIEXO AEROSPHERE ha ridotto significativamente il tasso annuo di esacerbazioni moderate/gravi durante il trattamento del 24% (IC al 95%: 17, 31; p <0,0001) rispetto a FOR/GLY MDI (tasso: 1,08 vs 1,42 eventi per anno-paziente) e del 13% (IC al 95%: 5, 21; p = 0,0027) rispetto a FOR/BUD MDI (tasso: 1,08 vs 1,24 eventi per anno-paziente).

I miglioramenti osservati sul tasso annualizzato delle esacerbazioni moderate/gravi di BPCO nell'arco di 24 settimane in KRONOS sono risultati generalmente coerenti con quelli osservati in ETHOS. I miglioramenti rispetto a FOR/GLY MDI sono risultati statisticamente significativi, mentre quelli rispetto a FOR/BUD MDI e FOR/BUD TBH non hanno raggiunto la significatività statistica.

##### Esacerbazioni gravi (con ricovero ospedaliero o esito letale)

In ETHOS, TRIEXO AEROSPHERE ha determinato una riduzione in termini numerici del tasso annuo di esacerbazioni gravi durante il trattamento pari al 16% (IC al 95%: -3, 31; p = 0,0944) rispetto a FOR/GLY MDI (tasso: 0,13 vs 0,15 eventi per anno-paziente) e ha ridotto significativamente il tasso annuo di esacerbazioni gravi durante il trattamento del 20% (IC al 95%: 3, 34; p = 0,0221) rispetto a FOR/BUD MDI (tasso: 0,13 vs 0,16 eventi per anno-paziente).

In entrambi gli studi è emerso un beneficio sulle esacerbazioni nei pazienti con BPCO moderata, grave e molto grave.

#### Effetti sulla funzionalità polmonare

In ETHOS e KRONOS, TRIEXO AEROSPHERE ha migliorato la funzionalità polmonare (FEV<sub>1</sub>) durante il trattamento rispetto a FOR/GLY MDI e FOR/BUD MDI (cfr. Tabella 2 per ETHOS e Tabella 3 per KRONOS). In entrambi gli studi l'effetto si è mantenuto durante il periodo di trattamento di 24 settimane, in ETHOS per 52 settimane.

#### Tabella 2: Analisi della funzionalità polmonare – ETHOS (sottostudio spirometrico)

	TRIXEO AEROSPHERE (n = 747)	FOR/GLY MDI (n = 779)	FOR/BUD MDI (n = 755)	Differenza fra i trattamenti IC al 95%	
				TRIXEO AEROSPHERE vs FOR/GLY MDI	TRIXEO AEROSPHERE vs FOR/BUD MDI
FEV <sub>1</sub> pre-dose (ml) nell'arco di 24 settimane, variazione media LS rispetto al basale (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) p <0,0001	76 ml (58, 94) p <0,0001
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4</sub> nell'arco di 24 settimane; variazione media LS rispetto al basale (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p <0,0001 <sup>#</sup>	99 ml (82, 117) p <0,0001 <sup>#</sup>

<sup>#</sup>valore p non aggiustato per la molteplicità nella procedura di analisi statistica gerarchica

LS = *Least Squares* (minimi quadrati), SE = *Standard Error* (errore standard), IC = intervallo di confidenza, n = numero della popolazione *Intent-to-Treat*

Tabella 3: Analisi della funzionalità polmonare – KRONOS

	TRIXEO AEROSPHERE (n = 639)	FOR/GLY MDI (n = 625)	FOR/BUD MDI (n = 314)	FOR/BUD TBH (n = 318)	Differenza
					TRIXEO AEROSPHERE vs FOR/GLY MDI
FEV <sub>1</sub> pre-dose (ml) nell'arco di 24 settimane, variazione media LS rispetto al basale (SE)	147 (6,5)	125 (6,6)	73 (9,2)	88 (9,1)	22 ml (4, 39) p = 0,0139
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4</sub> nell'arco di 24 settimane; variazione media LS rispetto al basale (SE)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6, 38) p = 0,1448 <sup>#</sup>

<sup>#</sup> valore p non aggiustato per la molteplicità nella procedura di analisi statistica gerarchica

LS = *Least Squares* (minimi quadrati), SE = *Standard Error* (errore standard), IC = intervallo di confidenza, n = numero della popolazione *Intent-to-Treat*

#### Sollievo dai sintomi

In ETHOS, i punteggi medi della dispnea al basale erano compresi tra 5,8 e 5,9 in tutti i gruppi di trattamento. TRIEXO AEROSPHERE ha migliorato significativamente la dispnea (misurata utilizzando l'indice di dispnea di transizione [*Transition Dyspnoea Index*, TDI], nel corso di 24 settimane) rispetto a FOR/GLY MDI (0,40 unità; IC al 95%: 0,24; 0,55; p < 0,0001) e a FOR/BUD MDI (0,31 unità; IC al 95%: 0,15; 0,46; p <0,0001). I miglioramenti si sono mantenuti per 52 settimane. In KRONOS, i punteggi medi della dispnea al basale erano compresi tra 6,3 e 6,5 in tutti i gruppi di trattamento. TRIEXO AEROSPHERE ha migliorato significativamente la dispnea nell'arco di 24 settimane rispetto a FOR/BUD TBH (0,46 unità; IC al 95%: 0,16; 0,77; p = 0,0031). I miglioramenti rispetto a FOR/GLY MDI e FOR/BUD MDI non hanno raggiunto la significatività statistica.

#### Qualità della vita correlata alla salute

In ETHOS, TRIEXO AEROSPHERE ha migliorato significativamente lo stato di salute specifico per la malattia (come valutato tramite il punteggio totale del questionario respiratorio di St. George [*St. George Respiratory Questionnaire*; SGRQ]) nell'arco di 24 settimane rispetto a FOR/GLY MDI (miglioramento

-1,62; IC al 95%: -2,27; -0,97; p <0,0001) e a FOR/BUD MDI (miglioramento -1,38; IC al 95%: -2,02; -0,73; p <0,0001). I miglioramenti si sono mantenuti per 52 settimane. In KRONOS, i miglioramenti rispetto a FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI e FOR/BUD TBH non hanno raggiunto la significatività statistica.

#### Uso della terapia al bisogno

In ETHOS, il trattamento con TRIKEO AEROSPHERE ha significativamente ridotto l'uso della terapia al bisogno nel corso di 24 settimane rispetto a FOR/GLY MDI (differenza di trattamento -0,51 erogazioni/giorno; IC al 95%: -0,68; -0,34; p <0,0001) e FOR/BUD MDI (differenza di trattamento -0,37 erogazioni/giorno; IC al 95%: -0,54; -0,20; p <0,0001). Le riduzioni si sono mantenute per 52 settimane. In KRONOS, i miglioramenti rispetto a FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI e FOR/BUD TBH non hanno raggiunto la significatività statistica.

#### Farmacocinetica

In seguito all'inalazione della combinazione di formoterolo, glicopirronio e budesonide, la farmacocinetica osservata per ciascun principio attivo è risultata simile a quella dei singoli principi attivi somministrati separatamente.

#### Effetto di un distanziatore (ausilio all'inalazione)

Quando soggetti sani hanno usato questo medicamento con il distanziatore *Aerochamber Plus Flow-Vu*, l'esposizione sistemica totale (misurata tramite  $AUC_{0-12}$ ) a budesonide e glicopirronio è aumentata rispettivamente del 33% e del 55%, mentre l'esposizione a formoterolo è rimasta invariata. Nei pazienti con una buona tecnica di inalazione, l'esposizione non è risultata aumentata con l'uso di un distanziatore.

#### Assorbimento

##### Budesonide

In seguito all'inalazione di questo medicamento da parte di pazienti con BPCO, la  $C_{max}$  di budesonide è stata raggiunta entro 20-40 minuti. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa un giorno di somministrazione ripetuta di questo medicamento e il grado di esposizione è di circa 1,3 volte superiore rispetto a quello rilevato dopo la prima dose.

##### Glicopirronio

In seguito all'inalazione di questo medicamento da parte di pazienti con BPCO, la  $C_{max}$  di glicopirronio è stata raggiunta dopo 6 minuti. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 3 giorni di somministrazione ripetuta di questo medicamento e il grado di esposizione è di circa 1,8 volte superiore rispetto a quello rilevato dopo la prima dose.

##### Formoterolo

In seguito all'inalazione di questo medicamento da parte di pazienti con BPCO, la  $C_{max}$  di formoterolo è stata raggiunta entro 40-60 minuti. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 2 giorni di somministrazione ripetuta di questo medicamento e il grado di esposizione è di circa 1,4 volte superiore rispetto a quello rilevato dopo la prima dose.

#### Distribuzione

##### Budesonide

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione stimato di budesonide allo stato stazionario è di 1200 l. Il legame alle proteine plasmatiche di budesonide è di circa il 90%.

##### Glicopirronio

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione allo stato stazionario di glicopirronio è di 5500 l. Nell'intervallo di concentrazione di 2-500 nmol/l, il legame alle proteine plasmatiche di glicopirronio è risultato compreso tra il 43% e il 54%.

##### Formoterolo

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione stimato di formoterolo allo stato stazionario è di 2400 l. Nell'intervallo di concentrazione di 10-500 nmol/l, il legame alle proteine plasmatiche di formoterolo è risultato compreso tra il 46% e il 58%.

#### Metabolismo

##### Budesonide

Al primo passaggio epatico, budesonide subisce una metabolizzazione di grado molto elevato (ca. 90%) a metaboliti a bassa attività glucocorticoide. L'attività glucocorticoide dei metaboliti principali, 6-β-idrossi-budesonide e 16-α-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% di quella di budesonide.

##### Glicopirronio

Sulla base della letteratura e dei risultati di uno studio *in vitro* sugli epatociti umani, la metabolizzazione riveste un ruolo secondario nell'eliminazione complessiva di glicopirronio. CYP2D6 è risultato essere l'enzima prevalente per la metabolizzazione di glicopirronio.

##### Formoterolo

Formoterolo è metabolizzato principalmente tramite glucuronidazione diretta e O-demetilazione con successiva coniugazione a metaboliti inattivi. Le vie metaboliche secondarie sono la deformilazione e la coniugazione con solfato. CYP2D6 e CYP2C sono stati identificati come responsabili principalmente della O-demetilazione.

#### Eliminazione

##### Budesonide

Budesonide viene metabolizzato principalmente tramite l'enzima CYP3A4. I metaboliti di budesonide vengono escreti per via urinaria immodificati o in forma coniugata. Nelle urine sono state documentate solo quantità trascurabili di budesonide immodificato. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'emivita terminale plasmatica effettiva di budesonide è di 5 ore.

##### Glicopirronio

In seguito alla somministrazione endovenosa di una dose di 0,2 mg di glicopirronio radiomarcato, l'85% della dose è stato rinvenuto nelle urine 48 ore dopo la somministrazione e parte della dose radioattiva è stata riscontrata anche nella bile. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'emivita di eliminazione terminale di glicopirronio è di 15 ore.

##### Formoterolo

L'escrezione di formoterolo è stata esaminata in sei partecipanti sani cui è stato somministrato in concomitanza formoterolo radiomarcato per via orale ed endovenosa. In questo studio, il 62% della dose di formoterolo radiomarcato è stato escretato per via urinaria e il 24% per via fecale. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'emivita di eliminazione terminale di formoterolo è di 10 ore.

#### Cinetica di gruppi di pazienti speciali

##### Età, sesso, etnia e peso

Non sono necessari adeguamenti della dose sulla base dell'effetto di età, sesso e peso sui parametri farmacocinetici di budesonide, glicopirronio e formoterolo. Per tutti i principi attivi non sono emerse differenze importanti in termini di esposizione sistemica totale (AUC) tra soggetti sani giapponesi, cinesi e occidentali. Per altri gruppi etnici non sono disponibili sufficienti dati di farmacocinetica.

#### Disturbi della funzionalità epatica

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica con questo medicamento in pazienti con disturbo della funzionalità epatica. Tuttavia, poiché budesonide e formoterolo sono escreti principalmente per via epatica, ci si può attendere un'aumentata esposizione nei pazienti con grave disturbo della funzionalità epatica. Glicopirronio viene escretato dalla circolazione sistemica principalmente per via renale, pertanto non si prevede che un disturbo della funzionalità epatica influenzi l'esposizione sistemica.

#### Disfunzioni renali

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto di un disturbo della funzionalità renale sulla farmacocinetica di budesonide, glicopirronio e formoterolo.

L'effetto di un disturbo della funzionalità renale sull'esposizione a budesonide, glicopirronio e formoterolo per un periodo di massimo 24 settimane è stato esaminato in un'analisi farmacocinetica di popolazione. La velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) variava da 31 a 192 ml/min, corrispondente a un disturbo della funzionalità renale da moderato ad assente. La simulazione dell'esposizione sistemica ( $AUC_{0-12}$ ) a glicopirronio in partecipanti affetti da BPCO con disturbo moderato della funzionalità renale (eGFR di 45 ml/min) ha evidenziato un aumento del 68% per glicopirronio rispetto ai partecipanti con BPCO e normale funzionalità renale (eGFR >90 ml/min). La funzionalità renale non ha influito sull'esposizione a budesonide o formoterolo. Per i pazienti affetti da BPCO con basso peso corporeo e disturbo della funzionalità renale da moderato a grave l'esposizione sistemica a glicopirronio potrebbe essere approssimativamente doppia.

#### Dati preclinici

I dati preclinici degli studi convenzionali su farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazione ripetuta, genotossicità e cancerogenicità non evidenziano alcun rischio particolare per l'essere umano.

Non sono stati condotti studi con la combinazione di budesonide, glicopirronio e formoterolo relativamente a genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

In studi di riproduzione negli animali è stato dimostrato che i glucocorticoidi come budesonide inducono malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, questi risultati emersi da studi sperimentali negli animali non sono rilevanti per l'uomo alle dosi raccomandate (cfr. la rubrica «Gravidanza, allattamento»). Budesonide non ha dimostrato alcun potenziale tumorigenico nel topo. Nel ratto è stato osservato un aumento dell'incidenza di tumori epatocellulari, considerato un effetto di classe da esposizione a lungo termine ai corticosteroidi nei ratti.

Gli studi di riproduzione negli animali con formoterolo hanno mostrato una lieve riduzione della fertilità e perdite di impianti embrionali nei ratti maschi in seguito

a un'esposizione sistemica elevata, così come riduzione della sopravvivenza nel primo periodo postnatale e del peso alla nascita a esposizioni sistemiche sensibilmente più elevate rispetto a quelle raggiunte durante l'uso clinico. Un leggero aumento dell'incidenza di leiomiomi uterini è stato osservato in ratti e topi trattati con formoterolo; questo effetto è considerato un effetto di classe nei roditori dopo l'esposizione a lungo termine a dosi elevate di agonisti dei recettori beta2-adrenergici.

Studi sulla riproduzione con glicopirronio negli animali, con esposizioni sistemiche sensibilmente maggiori rispetto a quelle raggiunte durante l'uso clinico, hanno mostrato una riduzione del peso fetale nel ratto e nel coniglio e un ridotto aumento ponderale nella progenie di ratto prima dello svezzamento. Nel ratto e nel topo non sono emerse evidenze di cancerogenicità.

### **Altre indicazioni**

#### *Incompatibilità*

Non applicabile.

#### *Influenza su metodi diagnostici*

Non applicabile.

#### *Stabilità*

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sulla confezione.

#### *Stabilità dopo apertura*

Dopo l'apertura della bustina, utilizzare entro 3 mesi.

#### *Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento*

Non conservare a temperature superiori a 30°C.

Conservare in luogo asciutto.

Non esporre il contenitore pressurizzato a temperature superiori a 50°C; non romperlo, perforarlo o bruciarlo, nemmeno se apparentemente vuoto.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

#### *Natura e contenuto del contenitore*

TRIXEO AEROSPHERE è un inalatore a gas pressurizzato predosato che consta di un contenitore di alluminio rivestito, un corpo di plastica giallo, un boccaglio bianco con coperchio di protezione antipolvere di plastica grigio e un indicatore delle dosi. Ogni inalatore è confezionato singolarmente in una bustina in pellicola contenente una bustina di essiccante all'interno della scatola originale.

#### **Numero dell'omologazione**

68388 (Swissmedic)

#### **Confezioni**

TRIXEO AEROSPHERE 5/7,2/160 µg, 1 inalatore contenente 120 erogazioni (B)

TRIXEO AEROSPHERE 5/7,2/160 µg, confezione multipla contenente 360 erogazioni (3 inalatori contenenti 120 erogazioni ciascuno) (B)

#### **Titolare dell'omologazione**

AstraZeneca AG, 6340 Baar

#### **Stato dell'informazione**

Gennaio 2022