

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimbow, 88 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów proszek do inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dostarczona dawka (dawka opuszczająca ustnik) zawiera 88 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).

Każda odmierzona dawka zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda inhalacja zawiera 9,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji

Biały lub prawie biały proszek w białym inhalatorze (NEXThaler).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (wpływ na kontrolę objawów i zapobieganie zaostrzeniom, patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.
Maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi [współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) od ≥ 50 do < 80 ml/min/1,73 m²] do umiarkowanych (GFR od ≥ 30 do < 50 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek można stosować produkt leczniczy Trimbow w zalecanej dawce.
U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) lub schyłkową

chorobą nerek wymagającą dializy (GFR <15 ml/min/1,73 m²), zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, stosowanie produktu leczniczego należy rozważyć tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak istotnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg skali Childa-Pugha), dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Trimbow u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

Sposób podawania

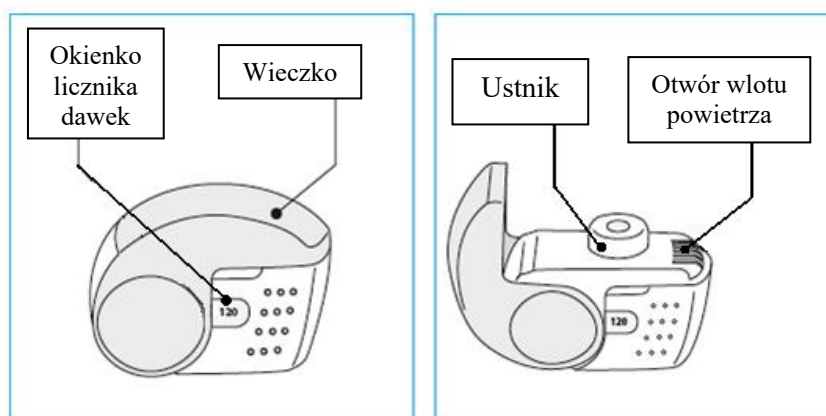
Do podawania wziewnego.

Inhalator jest inhalatorem aktywowanym wdechem. W celu zapewnienia właściwego podania produktu leczniczego lekarz lub inna osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna pokazać pacjentowi, jak prawidłowo korzystać z inhalatora, oraz regularnie sprawdzać prawidłowość techniki inhalacji wykonywanej przez pacjenta (patrz „Instrukcja stosowania ” poniżej).

Należy zalecić pacjentowi, aby uważnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał zawartej tam instrukcji stosowania.

Po każdej inhalacji pacjent powinien wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby (patrz punkt 4.4).

Instrukcja stosowania



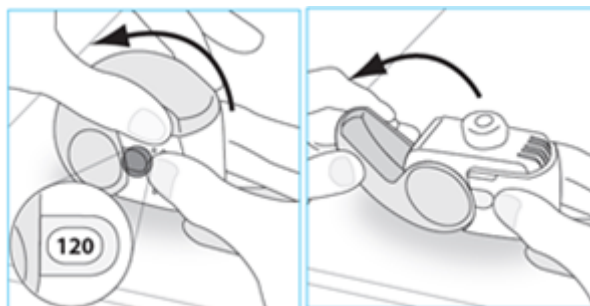
Przed użyciem nowego inhalatora należy przekazać pacjentowi poniższe informacje:

- Jeśli saszetka nie jest szczelnie zamknięta lub jest uszkodzona, lub jeśli inhalator wygląda na zepsuty lub zniszczony, pacjent powinien zwrócić inhalator farmaceutce, od którego został nabyty, i uzyskać nowy.
- Pacjent powinien zapisać datę otwarcia saszetki na etykiecie znajdującej się na pudełku.
- Okienko licznika dawek musi wskazywać „120”. Jeśli wskazana liczba jest mniejsza niż „120”, pacjent powinien zwrócić inhalator osobie, od której został nabyty i uzyskać nowy.

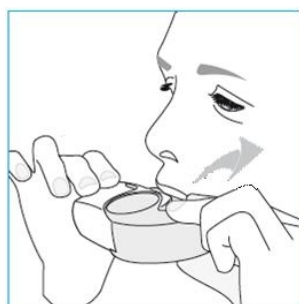
Używanie inhalatora:

Podczas wykonywania inhalacji z użyciem inhalatora pacjent powinien stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją.

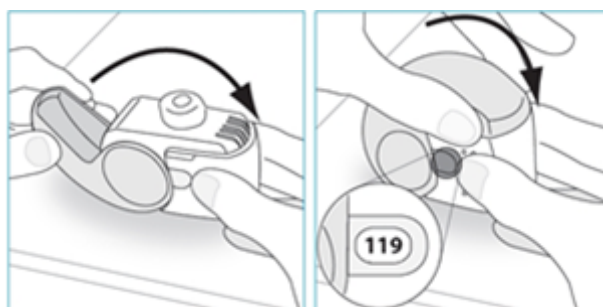
1. Pacjent powinien trzymać inhalator pionowo, sprawdzić liczbę dawek (jakakolwiek liczba od „1” do „120” wskazuje, że w inhalatorze został jeszcze produkt leczniczy) oraz całkowicie otworzyć wieczko.



2. Pacjent powinien wykonać powolny wydech tak głęboki, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, w celu opróżnienia płuc.
3. Pacjent powinien objąć ustnik wargami bez zatykania otworu wlotu powietrza i bez wykonywania wdechu przez otwór wlotu powietrza.
4. Pacjent powinien wykonać energiczny i głęboki wdech przez usta. W trakcie wykonywania inhalacji może poczuć pewien smak lub usłyszeć, lub poczuć kliknięcie.



5. Następnie pacjent powinien wyjąć inhalator z ust, wstrzymać oddech tak długo, jak jest to możliwe bez uczucia dyskomfortu (5-10 sekund), i powoli wykonać wydech. Nie należy wydychać powietrza do inhalatora.
6. Po użyciu pacjent powinien ponownie przytrzymać inhalator w pozycji pionowej, całkowicie zamknąć wieczko i sprawdzić, czy licznik dawek wskazuje o jedną inhalację mniej.



7. W razie konieczności przyjęcia kolejnej dawki, pacjent powinien powtórzyć czynności opisane w punktach od 1 do 6.

UWAGA: Liczba inhalacji podana w okienku na obudowie inhalatora nie zmniejsza się po zamknięciu wieczka, jeśli pacjent nie wykonał wdechu przez inhalator. Należy poinstruować pacjenta, aby otwierał wieczko inhalatora wyłącznie, gdy jest to konieczne. Jeśli pacjent otworzy inhalator bez wykonania inhalacji i zamknie wieczko, dawka leku zostanie wycofana do pojemnika z proszkiem wewnątrz inhalatora. Można bezpiecznie wykonać kolejną inhalację.

Czyszczenie

Regularne czyszczenie inhalatora zazwyczaj nie jest konieczne. Po użyciu inhalatora pacjent może go wytrzeć suchą szmatką lub chusteczką. Nie należy używać wody ani innych płynów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie stosować w stanach ostrych.

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w leczeniu ostrego zaostrzenia choroby (tzn. w terapii ratunkowej).

Nadwrażliwość

Po podaniu zgłaszano natychmiastowe reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na reakcje alergiczne, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy (w tym trudności w oddychaniu lub połykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna, należy natychmiast przerwać leczenie i rozpocząć leczenie alternatywne.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Paradoksalny skurcz oskrzeli może objawiać się natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i duszności po podaniu dawki. Taki stan należy niezwłocznie leczyć za pomocą szybko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela (lek doraźny). Należy natychmiast przerwać leczenie, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, rozpocząć leczenie alternatywne.

Nasilanie się choroby

Zaleca się nie przerywać nagle leczenia. Jeśli pacjenci uważają, że leczenie jest nieskuteczne, powinni kontynuować leczenie i zwrócić się do lekarza o poradę. Zwiększenie częstości stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na nasilenie choroby podstawowej i konieczna jest ponowna ocena sposobu leczenia. Nagłe lub postępujące nasilenie objawów może zagrażać życiu, dlatego pacjent powinien pilnie zostać zbadany przez lekarza.

Wpływ na układ krążenia

Ze względu na zawartość długo działających agonistów receptorów beta-2 i długo działających antagonistów receptorów muskarynowych należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trimbrow u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, zwłaszcza z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią [przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca, w tym migotanie przedsionków], idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, ciężką chorobą serca (zwłaszcza ostrym zawałem mięśnia sercowego, chorobą niedokrwienną serca, zastoinową niewydolnością serca), okluzyjnymi chorobami naczyniowymi (zwłaszcza miażdżycą tętnic), nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem.

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc > 450 milisekund u mężczyzn lub > 470 milisekund u kobiet), wrodzonym lub wywołanym przez produkty lecznicze. Pacjenci z rozpoznaniem powyższych chorób układu krążenia zostali wykluczeni z badań klinicznych nad produktem leczniczym Trimbrow.

Jeśli planuje się znieczulenie za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu leczniczego Trimbrow przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Należy ponadto zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i nieleczoną hipokaliemią.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększaniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice w obrębie grupy między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas wziewnego przyjmowania każdego z kortykosteroidów, szczególnie przepisywanych w dużych dawkach do stosowania przez długi okres. Dawka dobową produktu leczniczego Trimbrow odpowiada średniej dawce kortykosteroidu podawanego wziewnie; ponadto wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego przyjmowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, objawy odpowiadające zespołowi Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości i – rzadziej – szereg działań związanych z psychiką lub zachowaniem, w tym nadaktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresje lub agresje (zwłaszcza u dzieci). Z tego względu ważne jest regularne badanie pacjenta.

Produkt leczniczy Trimbrow należy podawać ostrożnie pacjentom z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc i u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi dróg oddechowych.

Hipokaliemia

Leczenie agonistą receptorów beta-2 może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Może się to przyczynić do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu krążenia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ciężką chorobą, ponieważ działanie to może się nasilać pod wpływem niedotlenienia. Hipokaliemia może się również nasilić wskutek jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych mogących powodować hipokaliemię, takich jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5).

Zaleca się również zachowanie ostrożności, jeśli pacjenci stosują doraźnie kilka leków rozszerzających oskrzela. Zaleca się, by w takich sytuacjach kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Hiperglikemia

Wdychanie formoterolu może powodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z cukrzycą należy kontrolować stężenie glukozy we krwi zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

Działanie przeciwcholinergiczne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania glikopironium u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu. Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności niezwłocznego przerwania leczenia i skontaktowania się z lekarzem, jeśli jakiegokolwiek z tych objawów podmiotowych i przedmiotowych wystąpią.

Ponadto, z powodu działania przeciwcholinergicznego glikopironium nie zaleca się jednoczesnego długotrwałego podawania z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwcholinergiczne (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, produkt leczniczy Trimbrow należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 5.2). Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Trimbrow należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 5.2). Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

Zapobieganie zakażeniom jamy ustnej i gardła

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia drożdżycy jamy ustnej i gardła, pacjentom należy zalecić wypłukanie jamy ustnej i gardła wodą, bez jej połknięcia, lub umycie zębów szczoteczką po inhalacji zalecanej dawki.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Zawartość laktozy

Produkt leczniczy zawiera laktozę.

Laktoza zawiera niewielkie ilości białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ glikopironium jest eliminowane głównie przez nerki, możliwa jest interakcja z produktami leczniczymi wpływającymi na mechanizmy wydalania nerkowego (patrz punkt 5.2). Skutkiem wpływu hamowania transportu kationów organicznych w nerkach (po podaniu cymetydyny jako doświadczonego inhibitora nośników OCT2 i MATE1) na podatność na wżewnie podawane glikopironium było, spowodowane jednoczesnym podawaniem cymetydyny, ograniczone zwiększenie całkowitego wpływu na organizm (AUC_{0-t}) o 16% oraz niewielkie zmniejszenie klirensu nerkowego o 20%.

Metabolizm beklometazonu w mniejszym stopniu zależy od CYP3A niż w przypadku innych kortykosteroidów i interakcje są raczej mało prawdopodobne, jednak nie można wykluczyć wystąpienia działań ogólnoustrojowych po jednoczesnym stosowaniu silnie działających inhibitorów CYP3A (np. rytonawir, kobicystat). Z tego względu zaleca się ostrożność i właściwe monitorowanie podczas stosowania tych produktów leczniczych.

Interakcje farmakodynamiczne

Związane z formoterolem

U pacjentów stosujących formoterol wziewnie należy unikać podawania niekardioselektywnych leków beta-adrenolitycznych (w tym w postaci kropli do oczu). Jeśli z ważnych powodów są one podawane, działanie formoterolu zmniejszy się lub zaniknie.

Podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami beta-adrenergicznymi może następować sumowanie się działania; należy więc zachować ostrożność podczas przepisywania formoterolu do stosowania jednocześnie z innymi lekami beta-adrenergicznymi.

Jednoczesne leczenie chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, lekami przeciwhistaminowymi, inhibitorami monoaminooksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub fenotiazynami może wydłużyć odstępn QT i zwiększyć ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca. Ponadto L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na leki beta-2-sympatykomimetyczne.

Jednoczesne leczenie inhibitorami monoaminooksydazy lub produktami leczniczymi o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze.

Ryzyko zaburzeń rytmu serca zwiększa się u pacjentów poddawanych jednocześnie znieczuleniu za pomocą halogenowych węglowodorów.

Jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi może nasilać działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta-2 (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększyć skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

Związane z glikopironium

Nie badano jednoczesnego długotrwałego podawania produktu leczniczego Trimbow z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwocholinergiczne i dlatego takie stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Trimbow u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że glikokortykosteroidy wywołują skutki we wczesnej fazie ciąży, natomiast beta-2-sympatykomimetyki, takie jak formoterol, mają działania tokolityczne. Dlatego, w celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu Trimbow w okresie ciąży i podczas porodu.

Produkt leczniczy Trimbow należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla pacjentki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Należy obserwować, czy u niemowląt i noworodków, których matki otrzymały znaczące dawki, nie występują objawy hamowania czynności nadnerczy.

Karmienie piersią

Brak istotnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow podczas karmienia piersią u ludzi.

Glikokortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego. Można założyć, że beklometazonu dipropionian i jego metabolity również przenikają do mleka ludzkiego.

Nie wiadomo, czy formoterol lub glikopironium (w tym ich metabolity) przenikają do mleka ludzkiego, ale wykryto je w mleku karmiących zwierząt. Leki przeciwcholinergiczne, takie jak glikopironium, mogą hamować laktację.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Trimbow, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Plodność

Nie przeprowadzono swoistych badań nad produktem leczniczym Trimbow, dotyczących bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do płodności u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zaburzenie płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Trimbow nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W 4-tygodniowym badaniu profil bezpieczeństwa stosowania produktu Trimbow w postaci proszku do inhalacji był podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Trimbow w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z POChP lub astmą związanymi z produktem Trimbow, aerozol inhalacyjny, roztwór są odpowiednio dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), zwykle związane z podawaniem wziewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,4% i 0,2%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, i suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%), co jest typowym działaniem przeciwcholinergicznym. Podobnie, suchość w jamie ustnej zgłoszono u 2 pacjentów (0,6%) podczas stosowania produktu Trimbow, proszek do inhalacji. U pacjentów z astmą działania niepożądane zwykle występują w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i występują rzadziej po długotrwałym stosowaniu (po 6 miesiącach leczenia).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z beklometazonu dipropionianem, formoterolem i glikopironium, które występowały podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, jak również działania niepożądane poszczególnych składników wprowadzonych do obrotu, wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest zdefiniowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, zakażenie dróg moczowych ¹ , zapalenie błony śluzowej nosa i gardła ¹	Często
	Grypa ¹ , zakażenie grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku, grzybicze zapalenie jamy ustnej i gardła, zapalenie zatok przynosowych ¹ , zapalenie błony śluzowej nosa ¹ , zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit ¹ , kandydoza sromu i pochwy ¹	Niezbyt często
	Zakażenie (grzybicze) dolnych dróg oddechowych	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia ¹	Niezbyt często
	Małopłytkowość ¹	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry ¹	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy ¹	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hiperglikemia	Niezbyt często
	Zmniejszenie łaknienia	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Niepokój ¹	Niezbyt często
	Nadmierna aktywność psychoruchowa ¹ , zaburzenia snu ¹ , lęk, depresja ¹ , agresja ¹ , zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci) ¹	Częstość nieznana
	Bezsennność	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku ¹ , niedoczulica ¹	Niezbyt często
	Hipersomnia	Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie ¹ (patrz także punkt 4.4)	Częstość nieznana
	Jaskra ¹ , zaćma ¹	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie trąbki słuchowej ¹	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, częstoskurcz, tachyarytmia ¹ , kołatanie serca	Niezbyt często
	Dławica piersiowa (stabilna ¹ i niestabilna), dodatkowe pobudzenia (komorowe ¹ i nadkomorowe), rytm węzłowy, bradykardia zatokowa	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie ¹ , uderzenie gorąca ¹ , nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często
	Wynaczynienie krwi	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Często
	Stan astmatyczny ¹ , kaszel, kaszel z odkrztuszaniem ¹ , podrażnienie gardła, krwawienie z nosa ¹ , zaczerwienienie gardła	Niezbyt często
	Paradoksalny skurcz oskrzeli ¹ , zaostrzenie astmy, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, suchość w gardle	Rzadko
	Duszność ¹	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ¹ , suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia połykania ¹ , nudności, niestrawność ¹ , uczucie pieczenia warg ¹ , próchnica zębów ¹ , (aftowe) zapalenie jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry	Wysypka ¹ , pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się ¹	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy ¹	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni, ból kończyny ¹ , ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej ¹	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu ¹	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zapalenie nerek ¹	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ¹	Niezbyt często
	Astenia	Rzadko
	Obrzęk obwodowy ¹	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego ¹ , zwiększenie liczby płytek krwi ¹ , zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych ¹ , zwiększenie stężenia insuliny we krwi ¹ , zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi ¹ , zmniejszenie stężenia kortyzolu ¹	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi ¹ , zmniejszenie ciśnienia krwi ¹	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości ¹	Bardzo rzadko

¹ Działania niepożądane zgłaszane w ChPL obejmujące co najmniej jeden z poszczególnych składników, ale nieobserwowane jako działania niepożądane podczas prac klinicznych nad doskonaleniem produktu leczniczego Trimbow

Poniższe spośród zaobserwowanych działań niepożądanych, są zwykle związane z wymienionymi substancjami czynnymi.

Beklometazonu dipropionian

Zapalenie płuc, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zakażenia grzybicze dolnych dróg oddechowych, dysfonia, podrażnienie gardła, hiperglikemia, zaburzenia psychiczne, zmniejszenie stężenia kortyzolu, nieostre widzenie.

Formoterol

Hipokaliemia, hiperglikemia, drżenie, kołatanie serca, kurcze mięśni, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, migotanie przedsionków, częstoskurcz, tachyarytmia, dławica piersiowa (stabilna i niestabilna), dodatkowe pobudzenia komorowe, rytm węzłowy.

Glikopironium

Jaskra, migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie serca, suchość błony śluzowej jamy ustnej, próchnica zębów, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zakażenie dróg moczowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania** wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego Trimbow może powodować objawy podmiotowe i przedmiotowe, zgodnie z działaniem farmakologicznym poszczególnych składników, w tym objawy obserwowane po przedawkowaniu innych agonistów receptorów beta-2 lub leków przeciwcholinergicznym i zgodnie ze znanym „efektem klasy” kortykosteroidów podawanych

wziewnie (patrz punkt 4.4). W razie przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zapewnić odpowiednie monitorowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z glikokortykosteroidami; kod ATC: R03AL09.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Trimbow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci suchego proszku tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*), z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc. Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane do hamowania stanu zapalnego w przewlekłych chorobach zapalnych dróg oddechowych. Ich działanie jest wywierane poprzez wiązanie do receptorów glikokortykosteroidowych w cytoplazmie, prowadząc do zwiększonej transkrypcji genów kodujących białka przeciwzapalne.

Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta-2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

Glikopironium

Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (substancją o działaniu przeciwcholinergicznym), o dużym powinowactwie, podawanym wziewnie w leczeniu w celu rozszerzenia oskrzeli. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholino na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, tym samym rozszerzając drogi oddechowe. Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptora muskarynowego, o dużym powinowactwie i wykazany ponad 4-krotnie większym selektywnym działaniem na ludzkie receptory M3 niż na ludzkie receptory M2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Trimbow proszek do inhalacji

Program badań produktu Trimbow, proszek do inhalacji przeprowadzono z zastosowaniem BDP/FF/G 88+5+9 i obejmował jedno 4-tygodniowe badanie równoważności (ang. *non-inferiority*). Badanie TRI-D było wielośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorowanym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, z 3 grupami naprzemiennymi, które porównywało 3 okresy leczenia po 4 tygodnie każdy z zastosowaniem BDP/FF/G w postaci proszku do inhalacji, BDP/FF/G w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu i produktu złożonego beklometazonu dipropionianu i formoterolu 100/6 mikrogramów w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu. Każdy z nich był dostarczany w dwóch inhalacjach 2 razy na dobę

z 2-tygodniową przerwą na eliminację produktu leczniczego u pacjentów ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej POChP. Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności była zmiana od punktu początkowego w wartości $FEV_1 AUC_{0-12h}$ znormalizowana w czasie oraz w minimalnej wartości FEV_1 po 24 godzinach 28. dnia.

Wpływ na czynność płuc

Zrandomizowano 366 pacjentów. Wykazano równoważność BDP/FF/G w postaci proszku do inhalacji w porównaniu z BDP/FF/G w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu dla obu równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, gdzie dolna granica przedziału ufności skorygowanych średnich różnic znajdowała się powyżej wartości granicznej równoważności wynoszącej -50 ml: skorygowane średnie różnice (95% CI) wynosiły -20 ml (-35; -6) dla wartości $FEV_1 AUC_{0-12h}$ i 3 ml (-15; 20) dla minimalnej wartości FEV_1 po 24 godzinach 28. dnia.

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu, BDP/FF/G zarówno w postaci proszku do inhalacji, jak i w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu istotnie zwiększał wartość $FEV_1 AUC_{0-12h}$ o odpowiednio 85 ml (95% CI: 70; 99) i 105 ml (95% CI: 90; 120), ($p < 0,001$ dla obu postaci).

Przepływ wdechowy

Przeprowadzono otwarte badanie z placebo, aby ustalić, czy na przepływ wdechowy, który można wytworzyć podczas użycia inhalatora, nie ma wpływu wiek pacjenta, choroba i nasilenie choroby oraz czy w związku z tym aktywację i dostarczenie substancji czynnej z urządzenia można uzyskać u wszystkich pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów w każdej grupie wiekowej i chorób, którzy byli w stanie aktywować inhalator. W badaniu uczestniczyło osiemdziesięciu dziewięciu pacjentów w wieku od 5 do 84 lat, w tym pacjenci z umiarkowaną i ciężką astmą (odpowiednio $FEV_1 > 60\%$ i $\leq 60\%$ wartości należnej) i pacjenci z umiarkowaną i ciężką POChP (odpowiednio $FEV_1 \geq 50\%$ i $< 50\%$ wartości należnej). Wszyscy pacjenci niezależnie od wieku, choroby i nasilenia choroby byli w stanie wytworzyć wystarczająco silny przepływ wdechowy, aby aktywować inhalator. W dodatkowym, otwartym badaniu z placebo pacjenci z łagodną do ciężkiej POChP, niezależnie od ich ograniczeń czynnościowych, byli w stanie skutecznie aktywować i używać inhalatora.

Trimbow aerozol inhalacyjny, roztwór

Program badań produktu Trimbow w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu w zakresie POChP przeprowadzono z zastosowaniem BDP/FF/G 87+5+9 i obejmował dwa 52-tygodniowe badania z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną. W badaniu TRILOGY porównywano BDP/FF/G z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu 100 mikrogramów + 6 mikrogramów, podawanym w dwóch inhalacjach dwa razy na dobę (1 368 pacjentów przyporządkowanych losowo do badania). W badaniu TRINITY porównywano BDP/FF/G z tiotropium 18 mikrogramów, w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji raz na dobę; ponadto porównywano działania z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego beklometazonu dipropionianu z formoterolem 100 mikrogramów + 6 mikrogramów (co odpowiada dostarczonej dawce 84,6 mikrogramów + 5,0 mikrogramów), podawanego w dwóch inhalacjach dwa razy na dobę oraz tiotropium 18 mikrogramów, w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji raz na dobę (2 691 pacjentów przyporządkowanych losowo do badania). W badaniu TRIBUTE porównywano BDP/FF/G z produktem złożonym zawierającym indakaterol z glikopironium 85/43 mikrogramy w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji na dobę (1 532 przydzielonych losowo pacjentów).

Zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP

BDP/FF/G w ciągu 52 tygodni zmniejszył częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 23% w porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu (częstość: 0,41 wobec 0,53 zdarzenia na pacjenta na rok; $p = 0,005$), o 20% w porównaniu z tiotropium (częstość: 0,46 wobec 0,57 zdarzenia na pacjenta na rok; $p = 0,003$) i o 15% w porównaniu z produktem złożonym indakaterolu z glikopironium (częstość: 0,50 wobec 0,59 zdarzenia na pacjenta na rok; $p = 0,043$). Nie zaobserwowano różnic podczas porównania

BDP/FF/G z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego beklometazonu dipropionianu z formoterolem oraz tiotropium (częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń: 0,46 wobec 0,45 zdarzenia na pacjenta na rok).

Wpływ na czynność płuc

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu BDP/FF/G zwiększył FEV₁ przed podaniem dawki o 71 ml po 28 dniach leczenia, o 81 ml po 26 tygodniach leczenia, a po 52 tygodniach leczenia – o 63 ml. W porównaniu z tiotropium BDP/FF/G po 26 tygodniach leczenia zwiększył FEV₁ przed podaniem dawki o 51 ml, a po 52 tygodniach leczenia – o 61 ml. Te zwiększenia objętości były istotne statystycznie ($p < 0,001$). W porównaniu z produktem złożonym zawierającym indakaterol z glikopironium BDP/FF/G po 52 tygodniach leczenia zwiększył średnie FEV₁ przed podaniem dawki o 22 ml ($p = 0,018$). Podobną poprawę, chociaż nieistotną statystycznie, obserwowano w tygodniach 26 i 52.

Nie zaobserwowano różnic podczas porównywania BDP/FF/G i doraźnego skojarzenia trzech substancji czynnych, składającego się z produktu złożonego zawierającego beklometazonu dipropionian i formoterol oraz z tiotropium (po 52 tygodniach leczenia różnica FEV₁ przed podaniem dawki wynosiła 3 ml).

Wyniki dotyczące objawów

BDP/FF/G był statystycznie istotnie lepszy pod względem poprawy jakości życia niż produkt złożony zawierający beklometazonu dipropionian i formoterol, niż tiotropium i niż produkt złożony zawierający indakaterol z glikopironium [określono za pomocą kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego, dotyczącego układu oddechowego (ang. *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ) – punktacja łączna].

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Trimbow we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Trimbow – produkt złożony

Farmakokinetykę beklometazonu dipropionianu (i jego aktywnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu), formoterolu i glikopironiowego bromku oceniano w badaniu farmakokinetyki z udziałem zdrowych osób porównującym produkt leczniczy Trimbow w postaci proszku do inhalacji i aerozolu inhalacyjnego, roztworu. Obie postaci dostarczały beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran i glikopironiowy bromek o mocy 100/6/12,5 µg na inhalację (8 inhalacji, co odpowiada dawce całkowitej wynoszącej 800/48/100 µg). Względne, całkowite narażenie ogólnoustrojowe było oceniane bez podania doustnego węgla aktywnego, aby uwzględnić substancję czynną wchłanianą z płuc i z przewodu pokarmowego. Względną biodostępność w płucach oceniano, podając doustnie węgiel aktywny, aby wykluczyć wchłanianie substancji czynnej z przewodu pokarmowego.

Beklometazonu dipropionian był szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po 10 minutach od podania dawki produktu Trimbow zarówno w postaci proszku do inhalacji, jak i w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu. W porównaniu z aerozolem inhalacyjnym, roztworem podanie proszku do inhalacji prowadziło do zwiększenia całkowitego narażenia ogólnoustrojowego (1,2-krotnie dla C_{max} i 2,4-krotnie dla AUC_{0-t}) oraz biodostępności w płucach (1,3-krotnie dla C_{max} i 2,5-krotnie dla AUC_{0-t}). Szybko powstawał beklometazonu 17-monopropionian i osiągał maksymalne stężenie w osoczu po 15-30 minutach od podania produktu leczniczego. Podanie proszku do inhalacji prowadziło do nieznacznie mniejszego całkowitego narażenia ogólnoustrojowego w porównaniu z aerozolem inhalacyjnym, roztworem (-17% dla C_{max} i -16% dla AUC_{0-t}), natomiast biodostępność w płucach była taka sama dla AUC_{0-t}, ale nieznacznie mniejsza dla C_{max} (-13%). Formoterol był szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po 10 minutach od podania dawki w przypadku proszku do inhalacji i aerozolu inhalacyjnego, roztworu. W porównaniu

z aerozolem inhalacyjnym, roztworem podanie proszku do inhalacji prowadziło do zwiększenia całkowitego narażenia ogólnoustrojowego (1,6-krotnie dla C_{max} i 1,2-krotnie dla AUC_{0-t}) oraz biodostępności w płucach (1,8-krotnie dla C_{max} i 1,9-krotnie dla AUC_{0-t}).

Profil farmakokinetyki glikopironiowego bromku charakteryzował się szybkim wchłanianiem, z maksymalnym stężeniem w osoczu po 10 minutach od podania dawki zarówno w postaci proszku do inhalacji, jak i w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu. Całkowite narażenie ogólnoustrojowe było takie samo w przypadku proszku do inhalacji i aerozolu inhalacyjnego, roztworu, ale było 2,2-krotnie większe w ocenie maksymalnego stężenia. Biodostępność w płucach była większa w przypadku proszku do inhalacji z 2,9-krotnym zwiększeniem C_{max} i 1,2-krotnym zwiększeniem AUC_{0-t} .

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek o nasileniu lekkim do ciężkiego, nie miały wpływu na narażenie ogólnoustrojowe (AUC_{0-t}) na beklometazonu dipropionian, na jego metabolit beklometazonu 17-monopropionian ani na formoterol. U pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie zaobserwowano żadnego wpływu dotyczącego glikopironium. Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m²) odnotowano maksymalnie 2,5-krotne zwiększenie całkowitego narażenia ogólnoustrojowego w wyniku znacznego zmniejszenia wydalania z moczem (zmniejszenie klirensu nerkowego glikopironium o około 90%). Symulacje przeprowadzone z użyciem modelu farmakokinetycznego wykazały, że nawet jeśli współzmiennne miały skrajne wartości (masa ciała poniżej 40 kg z jednoczesnym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej 27 ml/min/1,73 m²), narażenie na substancje czynne produktu leczniczego Trimbrow pozostaje w przybliżeniu w 2,5-krotnym przedziale w porównaniu z narażeniem u typowego pacjenta, u którego wartości współzmiennych są zbliżone do mediany.

Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian jest prolekiem o słabym powinowactwie do wiązania się z receptorem glikokortykosteroidowym, hydrolizowanym przez esterazy do czynnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu, który z kolei wykazuje silniejsze miejscowe przeciwzapalne działanie niż prolek – beklometazonu dipropionian.

Wchłanianie, dystrybucja i metabolizm

Wdychany beklometazonu dipropionian szybko wchłania się przez płuca; przed wchłonięciem następuje szybkie przekształcenie w beklometazonu 17-monopropionian przez esterazy, które znajdują się w większości tkanek. Dostępność ogólnoustrojowa czynnego metabolitu wynika z wchłaniania z płuc (36%) i z wchłaniania połkniętej dawki z przewodu pokarmowego. Biodostępność połkniętego beklometazonu dipropionianu jest nieznaczna; jednakże przekształcenie w beklometazonu 17-monopropionian przed wchłonięciem powoduje, że 41% dawki jest wchłaniane jako czynny metabolit. Narażenie ogólnoustrojowe zwiększa się w przybliżeniu liniowo wraz ze zwiększaniem inhalowanej dawki. Po inhalacji biodostępność bezwzględna niezmiennego beklometazonu dipropionianu wynosi około 2% nominalnej dawki, a beklometazonu 17-monopropionianu – 62% nominalnej dawki. Po podaniu dożylnym dyspozycja beklometazonu dipropionianu i jego czynnego metabolitu charakteryzuje się dużym klirensiem osoczym (odpowiednio 150 i 120 l/h) przy małej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym beklometazonu dipropionianu (20 l) i większej dystrybucji tkankowej jego czynnego metabolitu (424 l). Wiązanie z białkami osocza jest umiarkowanie duże.

Eliminacja

Wydalanie z kałem jest główną drogą eliminacji beklometazonu dipropionianu, zwłaszcza w postaci polarnych metabolitów. Wydalanie beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów przez nerki jest nieznaczne. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji beklometazonu dipropionianu wynosi 0,5 godziny, a beklometazonu 17-monopropionianu – 2,7 godziny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki beklometazonu dipropionianu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na to, że beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany

za pośrednictwem esteraz znajdujących się w płynie jelitowym, surowicy, płucach i w wątrobie, w wyniku czego powstają bardziej polarne produkty: beklometazonu 21-monopropionian, beklometazonu 17-monopropionian i beklometazon, nie należy się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby modyfikują farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu.

Formoterol

Wchłanianie i dystrybucja

Wdychany formoterol wchłania się zarówno z płuc, jak i z przewodu pokarmowego. Frakcja dawki inhalacyjnej, która zostaje połknięta po podaniu za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego, może wynosić od 60% do 90%. Co najmniej 65% połkniętej frakcji wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu niezmienionej substancji czynnej występuje w ciągu 0,5 do 1 godziny po podaniu doustnym. Wiązanie formoterolu z białkami osocza wynosi 61-64%, z czego 34% związane jest z albuminami. W zakresie stężeń osiągniętych po podaniu dawek terapeutycznych nie występowało nasycenie wiązania. Okres półtrwania w fazie eliminacji określony po podaniu doustnym wynosi 2-3 godziny. Wchłanianie formoterolu jest liniowe po inhalacji od 12 do 96 mikrogramów formoterolu.

Metabolizm

Formoterol jest szeroko metabolizowany, a najważniejszy szlak obejmuje bezpośrednie sprzężanie z fenolową grupą hydroksylową. Koniugat kwasu glukuronowego jest nieczynny. Drugi główny szlak obejmuje O-demetylację, a następnie sprzężanie z fenolową grupą 2'-hydroksylową. Izoenzymy cytochromu P450 – CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 – biorą udział w O-demetylacji formoterolu. Wątroba wydaje się być głównym miejscem metabolizmu. W istotnych terapeutycznie stężeniach formoterol nie hamuje enzymów CYP450.

Eliminacja

Całkowite wydalanie formoterolu z moczem po jednorazowej inhalacji suchego proszku z inhalatora zwiększało się liniowo w zakresie dawek 12-96 mikrogramów. Średnio 8% dawki było wydalone w postaci niezmienionej, natomiast 25% jako formoterol całkowity. Na podstawie stężeń w osoczu mierzonych po inhalacji pojedynczej dawki 120 mikrogramów przez 12 zdrowych osób, średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji oznaczono jako 10 godzin. Enancjomery (R,R) i (S,S) stanowiły odpowiednio około 40% i 60% niezmienionej substancji czynnej wydalonej z moczem. Względna proporcja obu enancjomerów pozostawała stała w badanym zakresie dawek i nie było dowodów na względną kumulację jednego enancjomeru w stosunku do drugiego po wielokrotnym dawkowaniu. Po podaniu doustnym (40 do 80 mikrogramów) zdrowym osobom, 6% do 10% dawki odzyskano w moczu w postaci niezmienionej substancji czynnej; w postaci glukuronidu odzyskano maksymalnie 8% dawki. Łącznie 67% doustnej dawki formoterolu jest wydalone z moczem (głównie w postaci metabolitów), a pozostała część z kałem. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na to, że formoterol jest głównie eliminowany w procesach metabolizmu wątrobowego, można się spodziewać zwiększonego narażenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Glikopironium

Wchłanianie i dystrybucja

Glikopironium ma budowę czwartorzędowej soli amoniowej, co ogranicza jego przenikanie przez błony biologiczne i powoduje powolne, zmienne i niekompletne wchłanianie z przewodu pokarmowego. Po inhalacji glikopironium biodostępność w płucach wynosiła 10,5% (z podaniem doustnym węgla aktywnego), podczas gdy całkowita biodostępność wynosiła 12,8% (bez doustnego podania węgla aktywnego), co potwierdza ograniczone wchłanianie z przewodu pokarmowego i wskazuje na to, że ponad 80% ogólnoustrojowego narażenia na glikopironium wynika z wchłaniania w płucach. Po wielokrotnej inhalacji dwa razy na dobę dawek w zakresie od 12,5 do 50 mikrogramów

za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego u pacjentów z POChP, glikopironium wykazało liniową farmakokinetykę z niewielką, ogólnoustrojową kumulacją w stanie stacjonarnym (mediana współczynnika kumulacji 2,2-2,5).

Pozorna objętość dystrybucji (V_z) inhalowanego glikopironium była większa niż po infuzji dożylniej (6 420 l w porównaniu z 323 l), co odzwierciedla wolniejszą eliminację po inhalacji.

Metabolizm

Model metabolizmu glikopironium *in vitro* (mikrosomy wątroby i hepatocyty u ludzi, psów, szczurów, myszy i królików) był podobny wśród gatunków, a głównym procesem metabolicznym była hydroksylacja pierścieni fenylowych lub cyklopentylowych. Wykazano, że CYP2D6 jest jedynym enzymem warunkującym metabolizm glikopironium.

Eliminacja

Średni okres półtrwania glikopironium u zdrowych ochotników po wstrzyknięciu dożylnym wynosił około 6 godzin, natomiast po inhalacji u pacjentów z POChP wynosił od 5 do 12 godzin w stanie stacjonarnym. Po pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym glikopironium 40% dawki było wydalane z moczem w ciągu 24 godzin. U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie glikopironium w dawce powtarzanej dwa razy na dobę, frakcja dawki wydalanej z moczem wynosiła od 13,0% do 14,5% w stanie stacjonarnym. Średni klirens nerkowy w zakresie badanych dawek był podobny po inhalacji jednorazowej, jak i wielokrotnej (zakres 281-396 ml/min).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo farmakologiczne

W badaniu podania wziewnego u psów ocenianych metodą telemetryczną układ krążenia był głównym układem docelowym doraźnego działania produktu leczniczego Trimbow (zwiększenie częstości akcji serca, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zmiany w EKG przy większych dawkach). Działania te były prawdopodobnie związane głównie z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu i aktywnością przeciwmuskarynową glikopironium. Nie uzyskano dowodów na działania nadaddytywne potrójnego skojarzenia w porównaniu z pojedynczymi substancjami.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach wielokrotnego podawania wziewnego produktu leczniczego Trimbow u szczurów i psów przez okres do 13 tygodni główne zaobserwowane zmiany były związane z działaniem na układ immunologiczny (prawdopodobnie z powodu ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów beklometazonu dipropionianu i jego czynnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu) oraz na układ krążenia (prawdopodobnie związane z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu i aktywnością przeciwmuskarynową glikopironium). Profil toksykologiczny potrójnego skojarzenia odzwierciedlał profil poszczególnych substancji czynnych bez znacznego zwiększenia działania toksycznego i bez nieoczekiwanych wyników.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Uznano, że beklometazonu dipropionian/beklometazonu 17-monopropionian jest odpowiedzialny za toksyczny wpływ na rozród u szczurów, taki jak zmniejszenie odsetka poczęć, wskaźnika płodności, wczesnych parametrów rozwoju zarodka (utrata implantacji), opóźnienie kostnienia i zwiększona częstość występowania zmian trzewnych; natomiast działanie tokolityczne i przeciwmuskarynowe, przypisane aktywności beta-2-adrenergicznej formoterolu i aktywności przeciwmuskarynowej glikopironium, dotyczyły ciężarnych samic szczurów w późnej fazie ciąży i (lub) wczesnej fazie laktacji, prowadząc do utraty młodych.

Genotoksyczność

Nie oceniano genotoksyczności produktu leczniczego Trimbow, jednak poszczególne substancje czynne były pozbawione działania genotoksycznego w konwencjonalnych układach badawczych.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości dla produktu leczniczego Trimbrow. Jednak w 104-tygodniowym badaniu rakotwórczości po podaniu wziewnym u szczurów i 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości po podaniu doustnym u myszy transgenicznym Tg-rasH2 glikopironiowy bromek nie wykazał działania rakotwórczego. Opublikowane dane dotyczące długoterminowych badań przeprowadzonych z beklometazonu dipropionianem i formoterolu fumaranem u szczurów nie wskazują na istotne klinicznie działanie rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (może zawierać białka mleka)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu saszetki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 6 tygodni i przechowywać w suchym miejscu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać inhalator w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i wyjąć go z saszetki wyłącznie bezpośrednio przed pierwszym użyciem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Inhalator to biały inhalator z szarym wieczkiem ustnika i licznikiem inhalacji. Obudowa inhalatora składa się z niżej znajdującego się pojemnika, na którym jest okienko, w którym wyświetla się liczba pozostałych inhalacji, oraz z połączonego z nim wieczka. Podczas otwierania, wieczko, które również uruchamia mechanizm licznika dawek, odkrywa ustnik, przez który inhalowany jest produkt leczniczy.

Dolna część inhalatora oraz ustnik wykonane są z kopolimeru akrylonitrylowo-butadienowo-styrenowego, natomiast wieczko jest wykonane z polipropylenu.

Inhalator jest zapakowany w saszetkę z termozgrzewalnej folii wykonanej z poliamidu/aluminium/polietylenu (PA/Al/PE) lub z tereftalanu polietylenu/aluminium/polietylenu (PET/Al/PE).

Wielkość opakowań:

Opakowanie z 1 inhalatorem zawierającym 120 inhalacji

Opakowanie zbiorcze zawierające 240 inhalacji (2 inhalatory zawierające po 120 inhalacji każdy).

Opakowanie zbiorcze zawierające 360 inhalacji (3 inhalatory zawierające po 120 inhalacji każdy).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Włochy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1208/010
EU/1/17/1208/011
EU/1/17/1208/012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.02.2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.