

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimbow, 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dostarczona dawka (rozpylenie opuszczające ustnik) zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) 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

Trimbow zawiera 8,856 mg etanolu na rozpylenie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór (aerozol inhalacyjny).

Roztwór bezbarwny do żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

POChP

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).

Astma

Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Pacjentom należy zalecić, aby przyjmowali produkt leczniczy Trimbow codziennie, nawet w przypadku braku objawów.

Jeśli w okresie między dawkami wystąpią objawy, należy zastosować leczenie wziewnym, krótko działającym agonistą receptorów beta-2 w celu natychmiastowego złagodzenia objawów.

Astma

Wybierając moc dawki początkowej produktu leczniczego Trimbow (87/5/9 mikrogramów lub 172/5/9 mikrogramów), należy wziąć pod uwagę nasilenie choroby u pacjenta, uprzednio stosowane leczenie astmy, w tym dawkę kortykosteroidów wziewnych, jak również aktualną kontrolę objawów astmy oraz ryzyko zaostrzenia w przyszłości.

Stopniowe zmniejszanie dawki

Lekarz powinien regularnie ponownie oceniać stan pacjentów, aby zapewnić, że stosowane u nich dawki beklometazonu/formoterolu/glikopironium pozostają optymalne i są zmieniane wyłącznie na podstawie zalecenia lekarza. Dawki należy zmniejszyć do najmniejszych dawek, które zapewniają utrzymanie skutecznej kontroli objawów astmy.

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 do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek można stosować produkt leczniczy Trimbow w zalecanej dawce. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, stosowanie 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, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

POChP

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

Astma

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Trimbow u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do podawania wziewnego.

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.

Produkt leczniczy jest wyposażony w licznik lub wskaźnik znajdujący się w tylnej części inhalatora, pokazujący liczbę pozostałych rozpyleń. W przypadku pojemników ciśnieniowych zawierających 60 i 120 rozpyleń, każdorazowe naciśnięcie pojemnika przez pacjenta powoduje rozpylenie roztworu, a licznik pokazuje o jedno rozpylenie mniej.

W przypadku pojemnika ciśnieniowego zawierającego 180 rozpyleń, każdorazowe naciśnięcie pojemnika ciśnieniowego przez pacjenta powoduje rozpylenie roztworu, a wskaźnik nieznacznie się obraca; liczba pozostałych rozpyleń jest wskazywana w odstępach co 20.

Należy poinformować pacjentów, aby nie upuszczali inhalatora, ponieważ może to spowodować, że licznik wskaże o jedno rozpylenie mniej.

Instrukcja stosowania

Przygotowanie inhalatora

Przed pierwszym użyciem inhalatora pacjent powinien uwolnić jedno rozpylenie w powietrze w celu upewnienia się, że inhalator działa prawidłowo (przygotowanie). Przed przygotowaniem pojemników ciśnieniowych, zawierających 60, 120 lub 180 rozpyleń, licznik/wskaźnik powinien wskazywać odpowiednio 61, 121 lub 180. Po przygotowaniu licznik/wskaźnik powinien wskazywać 60, 120 lub 180.

Użycie inhalatora

Podczas wdychania z inhalatora pacjenci powinni stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją.

WAŻNE: punktów od 2 do 5 nie należy wykonywać zbyt szybko.

1. Pacjenci powinni zdjąć osłonę ochronną z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu oraz wszelkich zanieczyszczeń.
2. Pacjenci powinni wykonać powolny wydech tak głęboki, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, w celu opróżnienia płuc.
3. Pacjenci powinni trzymać inhalator pionowo, do dołu ustnikiem, który należy umieścić między zębami, nie gryząc go. Następnie należy objąć ustnik wargami, przy czym język powinien leżeć płasko pod ustnikiem.
4. Jednocześnie pacjenci powinni wykonać powolny i głęboki wdech przez usta, aż płuca będą wypełnione powietrzem (co powinno zająć około 4 – 5 sekund). Bezpośrednio po rozpoczęciu wdechu pacjenci powinni mocno nacisnąć na górną część pojemnika ciśnieniowego w celu uwolnienia jednego rozpylenia.
5. Następnie pacjenci powinni wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, po czym wyjąć inhalator z ust i powoli wykonać wydech. Nie należy wydychać powietrza do inhalatora.
6. Następnie pacjenci powinni sprawdzić licznik dawek lub wskaźnik dawek, aby upewnić się, że przemieścił się odpowiednio.

Aby przyjąć drugą inhalację, pacjenci powinni trzymać inhalator w pozycji pionowej przez około 30 sekund i powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 6.

Jeśli po inhalacji pojawi się mgiełka wydostająca się z inhalatora lub z boków ust, należy powtórzyć procedurę od punktu 2.

Po użyciu inhalatora pacjenci powinni zamknąć ustnik osłoną ochronną i sprawdzić licznik lub wskaźnik dawek.

Po inhalacji pacjenci powinni wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby szczoteczką (patrz również punkt 4.4).

Kiedy uzyskać nowy inhalator

Należy poinformować pacjentów, że uzyskanie nowego inhalatora jest konieczne, gdy licznik lub wskaźnik dawek wskazuje liczbę 20. Należy przestać używać inhalatora, gdy licznik lub wskaźnik wskaże 0, ponieważ ilość leku pozostała w urządzeniu może nie wystarczyć, aby uwolnić pełne rozpylenie.

Dodatkowe instrukcje dla szczególnych grup pacjentów

Jeśli pacjenci mają słabe ręce, może im być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach. Dlatego palce wskazujące należy umieścić na górnej części pojemnika ciśnieniowego, a obydwa kciuki na podstawie inhalatora.

Jeśli pacjentom jest trudno zsynchronizować inhalację aerozolu z wdechem, mogą korzystać z komory inhalacyjnej AeroChamber Plus, wyczyszczonej prawidłowo zgodnie z instrukcją użycia zamieszczoną w odpowiedniej ulotce. Lekarz lub farmaceuta powinien poinformować pacjentów o prawidłowym użyciu i pielęgnacji inhalatora i komory inhalacyjnej, a także sprawdzić technikę użycia, w celu zapewnienia optymalnego dostarczania wziewnej substancji czynnej do płuc. Pacjenci stosujący komorę AeroChamber Plus mogą to uzyskać wykonując jeden ciągły, powolny i głęboki wdech przez komorę inhalacyjną, bez żadnego opóźnienia między rozpyleniem a inhalacją. Alternatywnie, w celu przyjęcia produktu leczniczego pacjenci mogą po rozpyleniu z inhalatora do komory po prostu wdychać i wydychać (przez usta), zgodnie z instrukcją zamieszczoną w ulotce komory inhalacyjnej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie z komorą inhalacyjną

Z danych farmakokinetycznych dotyczących pojedynczej dawki (patrz punkt 5.2) wynika, że w porównaniu z rutynowym zastosowaniem bez komory inhalacyjnej, podczas stosowania produktu leczniczego Trimbrow z komorą inhalacyjną AeroChamber Plus zwiększa się całkowity wpływ glikopironium na organizm (AUC_{0-t}). Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z długotrwałych badań klinicznych nie wzbudzają jednak żadnych istotnych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1).

Czyszczenie

W ramach regularnego czyszczenia inhalatora pacjenci powinni co tydzień zdjąć osłonę z ustnika i wytrzeć zewnętrzną i wewnętrzną stronę ustnika suchą ściereczką. Nie należy wyjmować pojemnika ciśnieniowego z dozownika ani używać do czyszczenia ustnika wody lub 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 naczyńiowymi (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. Z ograniczonych danych dotyczących pacjentów z astmą ze współistniejącymi chorobami układu krążenia lub czynnikami ryzyka wynika, że u tego typu pacjentów również istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zakażenia grzybicze lub dysfonia (patrz punkt 4.8).

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, depresję lub agresję (zwłaszcza u dzieci). Z tego względu ważne jest regularne badanie pacjenta i zmniejszenie dawki kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki, która zapewnia utrzymanie skutecznej kontroli astmy (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Trimbow 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 przeciwocholinergiczne

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 przeciwocholinergicznego glikopironium nie zaleca się jednoczesnego długotrwałego podawania z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwocholinergiczne (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 Trimbow 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 Trimbow 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.

Stopniowe zmniejszanie dawki

Lekarz powinien regularnie ponownie oceniać stan pacjentów, aby zapewnić, że stosowane u nich dawki beklometazonu/formoterolu/glikopironium pozostają optymalne i są zmieniane wyłącznie na podstawie zalecenia lekarza. Dawki należy zmniejszyć do najmniejszych dawek, które zapewniają utrzymanie skutecznej kontroli objawów astmy.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 8,856 mg etanolu na rozpylenie, co jest równoważne 17,712 mg na dawkę składającą się z dwóch rozpyleń. Teoretycznie jest możliwe wystąpienie interakcji u szczególnie wrażliwych pacjentów przyjmujących disulfiram lub metronidazol.

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 wziewnie 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 odstęp 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 przeciwwcholinergiczne i dlatego takie stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak doświadczenia lub dowodów dotyczących kwestii bezpieczeństwa stosowania gazu nośnego norfluranu (HFA134a) w okresie ciąży lub laktacji u ludzi. Badania nad wpływem HFA134a na reprodukcję i rozwój zarodka i płodu u zwierząt nie wykazały jednak istotnych klinicznie działań niepożądanych.

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 otrzymywały 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 przeciwwcholinergiczne, 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 matki.

Płodność

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

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z POChP lub astmą 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 przeciwocholinergicznym.

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
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
	Bezsenna	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 błony śluzowej 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 i tkanki podskórnej	Wysypka ¹ , pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się ¹	Niezbyt często
	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 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 roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) wynoszącej około 1,1 mikrometra, 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 Trimbrow 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 przeciwocholinergicznym), 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

POChP

Program badań klinicznych III fazy 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). Obydwa badania przeprowadzono u pacjentów z rozpoznaniem klinicznym POChP z ciężkim lub bardzo ciężkim ograniczeniem przepływu powietrza (z FEV₁ poniżej 50% wartości należnej), z objawami ocenionymi na 10 lub więcej w skali testu oceniającego POChP (ang. *COPD Assessment Test*, CAT) oraz z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w poprzednim roku. Obydwa badania obejmowały około 20% pacjentów stosujących komorę inhalacyjną AeroChamber Plus.

Ponadto, przeprowadzono dwa badania fazy IIIb w celu potwierdzenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania BDP/FF/G. TRISTAR było 26-tygodniowym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, prowadzonym metodą otwartej próby, porównującym BDP/FF/G z doraźnym skojarzeniem składającym się z produktu złożonego zawierającego flutykazon z wilanterolem 92/22 mikrogramy w postaci proszku do inhalacji, podawanego w jednej inhalacji na dobę oraz tiotropium 18 mikrogramów w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanego w jednej inhalacji na dobę (1 157 przydzielonych losowo pacjentów). TRIBUTE było 52-tygodniowym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną porównującym 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). Oba badania przeprowadzano w podobnej populacji pacjentów z POChP jak w badaniach TRILOGY i TRINITY.

Zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu, BDP/FF/G w ciągu 52 tygodni zmniejszył częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 23% (częstość: 0,41 wobec 0,53 zdarzenia na pacjenta na rok; $p = 0,005$). W porównaniu z tiotropium, BDP/FF/G w ciągu 52 tygodni zmniejszył częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 20% (częstość: 0,46 wobec 0,57 zdarzenia na pacjenta na rok; $p = 0,003$). W porównaniu z produktem złożonym indakaterolu z glikopironium, BDP/FF/G w ciągu 52 tygodni zmniejszył częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 15% (częstość: 0,50 wobec 0,59 zdarzenia na pacjenta na rok; $p = 0,043$). W porównaniu z tiotropium, BDP/FF/G zmniejszył również częstość występowania ciężkich zaostrzeń (tzn. wykluczając umiarkowane zaostrzenia) o 32% (częstość: 0,067 wobec 0,098 zdarzenia na pacjenta na rok; $p = 0,017$). 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).

Ponadto, w porównaniu zarówno z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu, jak i z tiotropium, BDP/FF/G znacznie wydłużył czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia (współczynnik ryzyka odpowiednio 0,80 i 0,84; $p =$ odpowiednio 0,020 i 0,015), a nie było różnicy pomiędzy BDP/FF/G a doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego beklometazonu dipropionianu z formoterolem oraz tiotropium (współczynnik ryzyka 1,06).

Wpływ na czynność płuc

FEV₁ przed podaniem dawki

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu BDP/FF/G po 26 tygodniach leczenia zwiększył FEV₁ przed podaniem dawki o 81 ml, 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).

FEV₁ 2 godziny po podaniu dawki

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu BDP/FF/G po 26 tygodniach leczenia istotnie zwiększył FEV₁ 2 godziny po podaniu dawki o 117 ml, a po 52 tygodniach leczenia – o 103 ml ($p < 0,001$). Ten punkt końcowy mierzono jedynie w badaniu TRILOGY.

*Pojemność wdechowa (ang. *Inspiratory Capacity*, IC)*

W porównaniu z tiotropium BDP/FF/G istotnie zwiększył IC o 39 ml ($p = 0,025$) i 60 ml ($p = 0,001$), odpowiednio po 26 i 52 tygodniach leczenia. Podobne działania odnotowano podczas porównania BDP/FF/G z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych. Ten punkt końcowy mierzono jedynie w badaniu TRINITY.

Wyniki dotyczące objawów

BDP/FF/G po 26 tygodniach leczenia istotnie zmniejszył duszność [oznaczano jako wskaźnik przejściowej duszności (ang. *Transition Dyspnoea Index*, TDI) – punktacja ogniskowa] w porównaniu z punktem początkowym (o 1,71 jednostki; $p < 0,001$), ale skorygowana średnia różnica

w porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu nie była istotna statystycznie (0,21 jednostki; $p = 0,160$). Analiza odpowiedzi wykazała, że u istotnie większego odsetka pacjentów nastąpiła znacząca klinicznie poprawa (punktacja ogniskowa większa niż lub równa 1) po 26 tygodniach stosowania BDP/FF/G niż podczas stosowania produktu złożonego beklometazonu dipropionianu i formoterolu (57,4% wobec 51,8%; $p = 0,027$). Wskaźnik TDI oznaczano jedynie w badaniu TRILOGY.

BDP/FF/G był ponadto 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]. Nie zaobserwowano żadnych różnic podczas porównywania BDP/FF/G z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego flutykazonu z wilanterolem oraz tiotropium. Analiza odpowiedzi wykazała, że u istotnie większego odsetka pacjentów po 26 i 52 tygodniach leczenia BDP/FF/G nastąpiła znacząca klinicznie poprawa (zmniejszenie nasilenia objawów w porównaniu z punktem początkowym większe niż lub równe 4) w porównaniu z leczeniem produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu oraz z leczeniem tiotropium.

Astma

Program badań klinicznych III fazy w zakresie astmy obejmował dwa randomizowane, 52-tygodniowe badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną. Jedno badanie przeprowadzono z zastosowaniem kortykosteroidu wziewnego o średniej mocy dawki (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN), a drugie przeprowadzono z zastosowaniem kortykosteroidu wziewnego o dużej mocy dawki (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Oba badania przeprowadzono u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem klinicznym astmy, u których nie osiągnięto kontroli astmy w wyniku stosowania podwójnego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem średnich (TRIMARAN) lub dużych dawek (TRIGGER) kortykosteroidów wziewnych (ang. *inhaled corticosteroid*, ICS) w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta-2 (ang. *long-acting beta2-agonist*, LABA) (wynik ACQ-7 $\geq 1,5$). Aby zakwalifikować się do badania, pacjenci musieli mieć co najmniej jedno zaostrzenie astmy wymagające zastosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub odbyć wizytę w szpitalnym oddziale ratunkowym, lub hospitalizację w poprzednim roku.

W badaniu TRIMARAN porównywano dwie dawki dwa razy na dobę BDP/FF/G 87/5/9 ($N=579$) z dwoma dawkami dwa razy na dobę produktu złożonego beklometazonu dipropionianu (BDP) z formoterolem (FF) 100/6 mikrogramów (dostarczona dawka wynosiła 84,6/5,0) ($N=576$). W badaniu TRIGGER porównywano dwie dawki dwa razy na dobę BDP/FF/G 172/5/9 ($N=573$) z dwoma dawkami dwa razy na dobę produktu złożonego BDP z FF 200/6 mikrogramów w monoterapii (dostarczona dawka wynosiła 177,7/5,1) ($N=576$) lub dodatkowo do dwóch dawek raz na dobę tiotropium 2,5 mikrograma ($N=288$) podawanych grupie otrzymującej w ramach otwartej próby skojarzenie trzech substancji czynnych.

Głównym celem badania badań było wykazanie wyższości BDP/FF/G 87/5/9 lub BDP/FF/G 172/5/9 (dwie inhalacje dwa razy na dobę) nad poszczególnymi produktami złożonymi z dwóch substancji czynnych (ICS/LABA w średniej lub dużej dawce) w odniesieniu do równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych (zmiana wartości FEV_1 przed podaniem dawki w 26. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej oraz częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w ciągu 52 tygodni).

Badanie TRIGGER nie miało wystarczającej mocy, aby ocenić skuteczność porównawczą BDP/FF/G 172/5/9 w porównaniu z BDP/FF w skojarzeniu z 2,5 mikrogramami tiotropium. Tabela 1 zawiera wyniki opisowe.

Mediana wieku pacjentów zakwalifikowanych do dwóch, głównych badań wynosiła 54 lata. Mniej niż 20% pacjentów miało 65 lat lub więcej i około 60% stanowiły kobiety. Podczas badania około 16% (TRIMARAN) i 23% (TRIGGER) pacjentów stosowało komorę inhalacyjną AeroChamber Plus.

Zmniejszenie zaostrzeń astmy

W badaniu TRIMARAN BDP/FF/G 87/5/9 istotnie zmniejszał częstość występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń w porównaniu z produktem złożonym BDP/FF 100/6 mikrogramów (skorygowana częstość występowania 0,846, 95%CI [0,725;0,987]).

W badaniu TRIGGER BDP/FF/G 172/5/9 również zmniejszał częstość występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń w większym stopniu niż produkt złożony BDP/FF 200/6 mikrogramów, ale działanie to nie było istotnie statystycznie (skorygowana częstość występowania 0,880, 95%CI [0,751;1,030], $p=0,11$). Ze względu na testowanie hierarchiczne wszystkie punkty końcowe skuteczności badania TRIGGER oraz z góry określone analizy ciężkich zaostrzeń (dane zbiorcze z badań TRIMARAN i TRIGGER) miały tylko nominalne wartości p (tabela 1).

Z danych uzyskanych z badań TRIMARAN i TRIGGER wynika, że czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia (drugorzędowy punkt końcowy) został wydłużony w grupie otrzymującej skojarzenie trzech substancji czynnych w porównaniu z poszczególnymi grupami otrzymującymi skojarzenie dwóch substancji czynnych.

Wpływ na czynność płuc

W obydwu badaniach BDP/FF/G 87/5/9 i BDP/FF/G 172/5/9 poprawiały parametry czynności płuc, takie jak FEV_1 (równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy), szczytowa $_{0-3\text{ h}}$ FEV_1 i poranny szczytowy przepływ wydechowy (główne drugorzędowe punkty końcowe) mierzone przed podaniem dawki w porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu 100 /6 mikrogramów i 200 /6 mikrogramów mierzone po 26 tygodniach leczenia. Wszystkie te poprawy były istotne statystycznie (patrz tabela 1).

Tabela 1 – Wyniki w zakresie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych

Badanie	TRIMARAN	TRIGGER	
Porównanie będące przedmiotem zainteresowania	BDP/FF/G 87/5/9 (N=579) vs BDP/FF ¹ 84,6/5 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) vs BDP/FF ¹ 177,7/5,1 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) vs BDP/FF ¹ 177,7/5,1 + tiotropium 2,5 ² (N=288)
N = zrandomizowani pacjenci na grupę leczenia			
Pierwszorzędowe punkty końcowe			
<i>FEV₁ przed podaniem dawki po 26 tygodniach (równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy)</i>			
Różnica w leczeniu	+57 ml	+73 ml	-45 ml
Wartość p	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
<i>Umiarkowane/ciężkie zaostrzenia w ciągu 52 tygodni (równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy)</i>			
Skorygowana częstość w pacjento-latach	1,83 vs 2,16	1,73 vs 1,96	1,73 vs 1,63
Zmiana w częstości	-15,4%	-12,0%	+7,0%
Wartość p	p = 0,033	p = 0,110 (n.s.)	p = 0,502*

Badanie	TRIMARAN	TRIGGER	
Porównanie będące przedmiotem zainteresowania N = zrandomizowani pacjenci na grupę leczenia	BDP/FF/G 87/5/9 (N=579) vs BDP/FF ¹ 84,6/5 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) vs BDP/FF ¹ 177,7/5,1 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) vs BDP/FF ¹ 177,7/5,1 + tiotropium 2,5 ² (N=288)
Główne drugorzędowe punkty końcowe i drugorzędowe punkty końcowe			
Szczytowa _{0-3h} FEV ₁ po 26 tygodniach (główny drugorzędowy punkt końcowy)			
Różnica w leczeniu	+84 ml	+105 ml	-33 ml
Wartość p	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
Poranny szczytowy przepływ wydechowy (PEF) w ciągu 26 tygodni (główny drugorzędowy punkt końcowy)			
Różnica w leczeniu	+8 l/min	+8 l/min	-0,2 l/min
Wartość p	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
Częstość występowania ciężkich zaostrzeń w ciągu 52 tygodni, analiza zbiorcza (główny drugorzędowy punkt końcowy)			
Skorygowana częstość w pacjento-latach	0,24 vs 0,31		nd.
Zmiana w częstości	-23,0%		
Wartość p	p = 0,008*		
Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia w ciągu 52 tygodni (drugorzędowy punkt końcowy)			
Współczynnik ryzyka	0,84	0,80	1,03
Wartość p	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia w ciągu 52 tygodni, analiza zbiorcza (drugorzędowy punkt końcowy)			
Współczynnik ryzyka	0,79		nd.
Wartość p	p = 0,011*		

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe (FEV₁ przed podaniem dawki w 26. tygodniu i częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w ciągu 52 tygodni) oraz główne drugorzędowe punkty końcowe (szczytowa_{0-3h} FEV₁ w 26. tygodniu, poranny PEF w ciągu 26 tygodni i częstość występowania ciężkich zaostrzeń [analiza zbiorcza badań TRIMARAN i TRIGGER] w ciągu 52 tygodni) stanowiły część strategii hierarchicznego, jednoczesnego testowania potwierdzającego kilka hipotez i tym samym były kontrolowane pod względem liczebności.

Ponieważ w badaniu TRIGGER nie osiągnięto istotności statystycznej w ocenie wyższości jednego z równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, wyniki punktów końcowych skuteczności badania TRIGGER i częstość występowania ciężkich zaostrzeń (analiza zbiorcza) stanowią nominalne wartości p oraz przedstawiono je dla celów opisowych.

Ponieważ badanie TRIGGER nie miało wystarczającej mocy, aby ocenić skuteczność porównawczą BDP/FF/G 172/5/9 w porównaniu z BDP/FF 177,7/5,1 w skojarzeniu z tiotropium 2,5, nie wiadomo, czy obserwowane różnice są faktycznym, czy są przypadkowym wynikiem.

nd. = nie dotyczy

n.s. = nieistotne statystycznie

¹ = produkt złożony beklometazonu dipropionianu (BDP) z formoterolu fumaranem (FF)

² = otwarta grupa doraźna

* = nominalne wartości p

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Trimbow we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Trimbow u dzieci i młodzieży z astmą w wieku poniżej 18 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Trimbow – produkt złożony

Narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium określano w badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych osób. W badaniu porównano dane uzyskane po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Trimbow (4 inhalacje po 100 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów, postać nieznajdująca się w obrocie, o dwukrotnie większej niż zatwierdzona mocy glikopironium) lub pojedynczej dawki doraźnego skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolem (4 inhalacje po 100 mikrogramów + 6 mikrogramów) oraz glikopironium (4 inhalacje po 25 mikrogramów). Maksymalne stężenie w osoczu i ogólnoustrojowe narażenie na główny, czynny metabolit beklometazonu dipropionianu (beklometazonu 17-monopropionian) i formoterol po podaniu produktu złożonego były podobne jak po podaniu doraźnego skojarzenia. W przypadku glikopironium maksymalne stężenie w osoczu po podaniu produktu złożonego było podobne jak po podaniu doraźnego skojarzenia, podczas gdy narażenie ogólnoustrojowe po podaniu produktu leczniczego Trimbow było nieco większe niż po podaniu doraźnego skojarzenia. W badaniu tym określano również możliwe interakcje farmakokinetyczne pomiędzy substancjami czynnymi produktu leczniczego Trimbow, porównując dane farmakokinetyczne uzyskane po podaniu pojedynczej dawki doraźnego skojarzenia lub po podaniu pojedynczej dawki poszczególnych składników: beklometazonu dipropionianu, formoterolu lub glikopironium. Nie uzyskano wyraźnych dowodów na interakcje farmakokinetyczne, jednak wykazano, że bezpośrednio po podaniu doraźnego skojarzenia stężenia formoterolu i glikopironium były przez pewien czas nieco większe niż po podaniu każdego ze składników osobno. Należy zauważyć, że glikopironium, jako pojedynczy składnik w postaci farmaceutycznej podawanej za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego, stosowany w badaniach farmakokinetycznych, nie jest dostępny na rynku.

W badaniu farmakokinetyki z udziałem zdrowych osób badano proporcjonalność dawki narażenia ogólnoustrojowego i płuc na beklometazonu dipropionian, stosując niedopuszczone do obrotu postacie farmaceutyczne produktu leczniczego Trimbow zawierające dwukrotność zatwierdzonej mocy glikopironium (podawane jako odmierzane inhalacje). W badaniu porównywano dane uzyskane po leczeniu pojedynczą dawką (4 inhalacje) produktu leczniczego Trimbow 200 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów lub pojedynczą dawką (4 inhalacje) produktu leczniczego Trimbow 100 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów (obydwa są niedopuszczonymi do obrotu postaciami farmaceutycznymi zawierającymi dwukrotność zatwierdzonej mocy glikopironium). Leczenie produktem leczniczym Trimbow 200 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów prowadziło do dwukrotnie większego narażenia ogólnoustrojowego i płuc na beklometazonu dipropionian i jego główny metabolit (beklometazonu 17-monopropionian) w porównaniu z produktem leczniczym Trimbow 100 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów, co jest spójne z różnymi mocami dwóch postaci farmaceutycznych. Narażenie ogólnoustrojowe i płuc na glikopironium i formoterol było zbliżone po zastosowaniu tych dwóch sposobów leczenia, ale obserwowano dużą zmienność wartości C_{max} glikopironiowego bromku.

Porównanie między badaniami wykazało, że farmakokinetyka beklometazonu 17-monopropionianu, formoterolu i glikopironium jest podobna u pacjentów z POChP, u pacjentów z astmą i u zdrowych osób.

Wpływ komory inhalacyjnej

U pacjentów z POChP stosowanie produktu leczniczego Trimbow z komorą inhalacyjną

AeroChamber Plus zwiększyło dostarczanie do płuc beklometazonu 17-monopropionianu, formoterolu

i glikopironium (maksymalne stężenie w osoczu zwiększyło się odpowiednio o 15%, 58% i 60%). Całkowite narażenie ogólnoustrojowe na działanie beklometazonu 17-monopropionianu i formoterolu (mierzone za pomocą AUC_{0-t}) było lekko zmniejszone (odpowiednio o 37% i o 24%), a narażenie na działanie glikopironium – zwiększone (o 45%). Patrz również punkt 4.2.

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

Wydalenie z kałem jest główną drogą eliminacji beklometazonu dipropionianu, zwłaszcza w postaci polarnych metabolitów. Wydalenie 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 osiąganych 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 wydalone z moczem w ciągu 24 godzin. U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie glikopironium w dawce powtarzanej dwa razy na dobę, frakcja dawki wydalonej 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 przeprowadzano badań rakotwórczości dla produktu leczniczego Trimbow. Jednak w 104-tygodniowym badaniu rakotwórczości po podaniu wziewnym u szczurów i 26-tygodniowym

badaniu rakotwórczości po podaniu doustnym u myszy transgeniczných Tg-rasH2 glikopiróniowy 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

Etanol bezwodny
Kwas solny
Norfluran (gaz nośny)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 60 rozpyleń

21 miesięcy.

Stabilność chemiczną i fizyczną podczas użycia wykazano dla 2 miesięcy w temperaturze 25°C. Po wydaniu produktu leczniczego można przechowywać maksymalnie przez 2 miesiące w temperaturze do 25°C. Za inny okres i warunki przechowywania podczas użycia odpowiada użytkownik.

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 120 (z opakowania pojedynczego lub zbiorczego) i 180 rozpyleń

22 miesiące.

Stabilność chemiczną i fizyczną podczas użycia wykazano dla 4 miesięcy w temperaturze 25°C. Po wydaniu produktu leczniczego można przechowywać maksymalnie przez 4 miesiące w temperaturze do 25°C. Za inny okres i warunki przechowywania podczas użycia odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.
Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.
Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

Przed wydaniem:

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Warunki przechowywania podczas użycia, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik ciśnieniowy (powlekany aluminium) z zaworem dozującym. Pojemnik ciśnieniowy jest umieszczany w inhalatorze polipropylenowym, który zawiera ustnik i licznik ilości rozpyleń (opakowania zawierające 60 lub 120 rozpyleń w pojemniku pod ciśnieniem) lub wskaźnik ilości rozpyleń (opakowanie zawierające 180 rozpyleń w pojemniku pod ciśnieniem) i jest wyposażony w polipropylenową osłonę ustnika.

Wielkości opakowań:

Opakowanie zawierające 1 pojemnik po 60, 120 lub 180 rozpyleń.

Opakowanie zbiorcze zawierające 240 rozpyleń (2 pojemniki po 120 rozpyleń każdy).
Opakowanie zbiorcze zawierające 360 dawek (3 pojemniki po 120 rozpyleń 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.

Informacja dla farmaceutów:

Zapisać na opakowaniu datę wydania produktu pacjentowi.

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/1/17/1208/001
EU/1/17/1208/002
EU/1/17/1208/003
EU/1/17/1208/004
EU/1/17/1208/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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