

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trimbow 87 μικρογραμμάρια/5 μικρογραμμάρια/9 μικρογραμμάρια διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε παρεχόμενη δόση (η δόση που εξέρχεται από το εξάρτημα στοματικής προσαρμογής) περιέχει 87 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, 5 μικρογραμμάρια διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης και 9 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρονίου (ως 11 μικρογραμμάρια βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου).

Κάθε σταθερή δόση (η δόση που εξέρχεται από τη βαλβίδα) περιέχει 100 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, 6 μικρογραμμάρια διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης και 10 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρονίου (ως 12,5 μικρογραμμάρια βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Το Trimbow περιέχει 8,856 mg αιθανόλης ανά ψεκασμό.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση (υγρό για εισπνοή υπό πίεση)

Άχρωμο προς υποκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Αγωγή συντήρησης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως βαριά ΧΑΠ, οι οποίοι δεν αντιμετωπίζονται επαρκώς με συνδυασμό εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς και β2-διεγέρτη μακράς δράσης ή με συνδυασμό β2-διεγέρτη μακράς δράσης και μακράς δράσης μουςκαρινικών ανταγωνιστών (για την επίδραση στον έλεγχο των συμπτωμάτων και την πρόληψη των παροξύνσεων βλ. παράγραφο 5.1).

Άσθμα

Αγωγή συντήρησης για το άσθμα, σε ενήλικες οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με συνδυασμό συντήρησης β2-διεγέρτη μακράς δράσης και μεσαία δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς, και οι οποίοι παρουσίασαν μία ή περισσότερες παροξύνσεις άσθματος κατά το προηγούμενο έτος.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι δύο εισπνοές δύο φορές ημερησίως.

Η μέγιστη δόση είναι δύο εισπνοές δύο φορές ημερησίως.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να παίρνουν το Trimbow κάθε μέρα ακόμα και όταν είναι ασυμπτωματικοί.

Εάν εμφανιστούν συμπτώματα στην περίοδο μεταξύ των δόσεων, ένας εισπνεόμενος, βραχείας δράσης β2-διεγέρτης θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για άμεση ανακούφιση.

Άσθμα

Κατά την επιλογή της περιεκτικότητας της δόσης έναρξης του Trimbrow (87/5/9 μικρογραμμάρια ή 172/5/9 μικρογραμμάρια), η βαρύτητα της νόσου των ασθενών, η προηγούμενη θεραπεία τους για άσθμα συμπεριλαμβανομένης της δόσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ICS) καθώς και ο τρέχων έλεγχος των συμπτωμάτων άσθματος των ασθενών και ο κίνδυνος μελλοντικής παρόξυνσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Σταδιακή μείωση της αγωγής

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από γιατρό, έτσι ώστε οι δόσεις τους της βεκλομεθαζόνης/φορμοτερόλης/γλυκοπυρρονίου να παραμένουν βέλτιστες και να αλλάζουν μόνο μετά από ιατρική συμβουλή. Οι δόσεις πρέπει να τιτλοποιούνται στις χαμηλότερες δόσεις στις οποίες διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων του άσθματος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών και άνω).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Trimbrow μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ήπια (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] ≥ 50 έως < 80 ml/min/1,73 m²) έως μέτρια (GFR ≥ 30 έως < 50 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση σε ασθενείς με βαριά (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) που απαιτεί αιμοκάθαρση, ιδίως εάν συσχετίζεται με σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα για τη χρήση του Trimbrow σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (με ταξινόμηση Child-Pugh σταδίου C) και το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

ΧΑΠ

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Trimbrow στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ).

Άσθμα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Trimbrow στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας κάτω των 18 ετών) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση δια εισπνοής.

Για τη διασφάλιση της ορθής χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος, θα πρέπει να επιδεικνύεται στον ασθενή ο σωστός τρόπος χρήσης της συσκευής εισπνοής από γιατρό ή άλλο επαγγελματία υγείας, ο οποίος θα ελέγχει επίσης τακτικά την επάρκεια της τεχνικής εισπνοής του ασθενούς (βλ. «Οδηγίες χρήσης» παρακάτω). Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να διαβάσουν προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης και να ακολουθούν τις οδηγίες χρήσης όπως δίνονται στο Φύλλο Οδηγιών.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται με έναν μετρητή δόσεων ή δείκτη δόσεων στο πίσω μέρος της συσκευής εισπνοής, ο οποίος δείχνει πόσοι ψεκασμοί απομένουν. Για τους περιέκτες υπό πίεση 60 και 120 ψεκασμών, κάθε φορά που ο ασθενής πιέζει τον περιέκτη, απελευθερώνεται ένας ψεκασμός του διαλύματος και ο μετρητής μετρά αντίστροφα κατά ένα.

Για τον περιέκτη υπό πίεση 180 ψεκασμών, κάθε φορά που ο ασθενής πιέζει τον περιέκτη υπό πίεση, απελευθερώνεται ένας ψεκασμός του διαλύματος και ο δείκτης περιστρέφεται κατά έναν μικρό βαθμό και ο αριθμός των ψεκασμών που απομένουν εμφανίζεται σε διαστήματα των 20.

Θα πρέπει να συνιστάται στον ασθενή να αποφεύγει τυχόν πτώση της συσκευής εισπνοής, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει αντίστροφη μέτρηση του μετρητή.

Οδηγίες χρήσης

Προετοιμασία της συσκευής εισπνοής πριν την πρώτη χρήση

Πριν τη χρήση της συσκευής εισπνοής για πρώτη φορά, ο ασθενής πρέπει να απελευθερώσει έναν ψεκασμό στον αέρα προκειμένου να διασφαλίζεται ότι η συσκευή εισπνοής λειτουργεί σωστά (προετοιμασία πριν την πρώτη χρήση). Πριν τον πρώτο ψεκασμό των περιεκτών υπό πίεση 60, 120 ή 180 ψεκασμών, ο μετρητής/δείκτης θα πρέπει να αναγράφει 61, 121 ή 180, αντίστοιχα. Μετά τον πρώτο ψεκασμό, ο μετρητής/δείκτης θα πρέπει να αναγράφει 60, 120 ή 180.

Χρήση της συσκευής εισπνοής

Ο ασθενής θα πρέπει να στέκεται ή να κάθεται ευθυτενής κατά την εισπνοή από τη συσκευή. Πρέπει να ακολουθούνται τα παρακάτω βήματα.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ: τα βήματα 2 έως 5 δεν θα πρέπει να εκτελούνται πολύ γρήγορα:

1. Ο ασθενής θα πρέπει να αφαιρέσει το προστατευτικό καπάκι από το εξάρτημα στοματικής προσαρμογής και να ελέγξει ότι το εξάρτημα στοματικής προσαρμογής είναι καθαρό και απαλλαγμένο από σκόνη και ακαθαρσίες ή οποιοδήποτε άλλο ξένο σώμα.
2. Ο ασθενής θα πρέπει να εκπνεύσει όσο το δυνατόν πιο αργά και πιο βαθιά, προκειμένου να αδειάσει όσο το δυνατόν περισσότερο τους πνεύμονες.
3. Ο ασθενής θα πρέπει να κρατήσει τη συσκευή εισπνοής κάθετα, με το σώμα της προς τα πάνω και να τοποθετήσει το εξάρτημα στοματικής προσαρμογής μεταξύ των δοντιών χωρίς να το δαγκώνει. Τα χείλη θα πρέπει στη συνέχεια να τοποθετηθούν γύρω από το εξάρτημα στοματικής προσαρμογής, με τη γλώσσα επίπεδη κάτω από αυτό.
4. Ταυτόχρονα, ο ασθενής θα πρέπει να εισπνεύσει αργά και βαθιά από το στόμα μέχρι οι πνεύμονες να γεμίσουν με αέρα (γι' αυτό θα χρειαστούν περίπου 4-5 δευτερόλεπτα). Αφού αρχίσει να εισπνέει, ο ασθενής θα πρέπει να πιέσει σταθερά προς τα κάτω το επάνω μέρος του περιέκτη υπό πίεση για να απελευθερώσει έναν ψεκασμό.
5. Ο ασθενής θα πρέπει στη συνέχεια να κρατήσει την αναπνοή για όσο το δυνατόν περισσότερο και τέλος να απομακρύνει τη συσκευή εισπνοής από το στόμα και να εκπνεύσει αργά. Ο ασθενής δεν θα πρέπει να εκπνέει εντός της συσκευής εισπνοής.
6. Ο ασθενής θα πρέπει στη συνέχεια να ελέγξει τον μετρητή δόσεων ή δείκτη δόσεων για να βεβαιωθεί ότι έχει μετακινηθεί ανάλογα.

Για να εισπνεύσει τον δεύτερο ψεκασμό, ο ασθενής θα πρέπει να κρατήσει τη συσκευή εισπνοής σε κατακόρυφη θέση για περίπου 30 δευτερόλεπτα και να επαναλάβει τα βήματα 2 έως 6.

Εάν εμφανιστεί εκνέφωμα μετά την εισπνοή, είτε από τη συσκευή εισπνοής είτε από τις άκρες του στόματος, η διαδικασία θα πρέπει να επαναληφθεί από το βήμα 2.

Μετά τη χρήση, ο ασθενής θα πρέπει να κλείσει τη συσκευή εισπνοής με το προστατευτικό καπάκι του εξαρτήματος στοματικής προσαρμογής και να ελέγξει τον μετρητή δόσεων ή τον δείκτη δόσεων.

Μετά την εισπνοή, ο ασθενής θα πρέπει να ξεπλένει το στόμα ή να κάνει γαργάρες με νερό χωρίς να το καταπίνει ή να βουρτσίζει τα δόντια (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Πότε απαιτείται λήψη νέας συσκευής εισπνοής

Ο ασθενής θα πρέπει να καθοδηγείται να παίρνει νέα συσκευή εισπνοής όταν ο μετρητής δόσεων ή ο δείκτης δόσεων εμφανίσει τον αριθμό 20. Θα πρέπει να σταματήσει να χρησιμοποιεί τη συσκευή εισπνοής όταν ο μετρητής ή ο δείκτης δείχνει «0», καθώς τυχόν ψεκασμοί που απομένουν στη συσκευή μπορεί να μην επαρκούν για να παρέχουν μια πλήρη δόση.

Πρόσθετες οδηγίες για ειδικές ομάδες ασθενών

Για τους ασθενείς με αδύναμα χέρια, μπορεί να είναι ευκολότερο να κρατούν τη συσκευή εισπνοής και με τα δύο χέρια. Συνεπώς, οι δείκτες θα πρέπει να τοποθετούνται στη κορυφή του περιέκτη υπό πίεση και οι δύο αντίχειρες στη βάση της συσκευής εισπνοής.

Οι ασθενείς που δυσκολεύονται να συγχρονίσουν την ενεργοποίηση της συσκευής εισπνοής με την εισπνοή μπορούν να χρησιμοποιήσουν τον αεροθάλαμο AeroChamber Plus, επιμελώς καθαρισμένο όπως περιγράφεται στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών χρήσης. Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος τους θα πρέπει να τους υποδεικνύει την ορθή χρήση και τη φροντίδα της συσκευής εισπνοής και του αεροθαλάμου καθώς και τον έλεγχο της τεχνικής τους ώστε να διασφαλιστεί η βέλτιστη απόδοση της εισπνεόμενης δραστικής ουσίας προς τους πνεύμονες. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί από τους ασθενείς που χρησιμοποιούν το AeroChamber Plus εισπνέοντας συνεχόμενα αργά και βαθιά μέσω του αεροθαλάμου, χωρίς καθυστέρηση μεταξύ ενεργοποίησης και εισπνοής. Εναλλακτικά, οι ασθενείς μπορούν απλά να εισπνεύσουν και να εκπνεύσουν (από το στόμα) μετά την ενεργοποίηση, σύμφωνα με τις οδηγίες στο φύλλο οδηγιών του αεροθαλάμου, για να λάβουν το φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Καθαρισμός

Για τον τακτικό καθαρισμό της συσκευής εισπνοής, οι ασθενείς θα πρέπει να απομακρύνουν κάθε εβδομάδα το καπάκι από το εξάρτημα στοματικής προσαρμογής και να σκουπίζουν το εξωτερικό και το εσωτερικό τμήμα του εξαρτήματος στοματικής προσαρμογής με ένα στεγνό πανί. Δεν θα πρέπει να αφαιρούν τον περιέκτη υπό πίεση από τον ενεργοποιητή και να χρησιμοποιούν νερό ή άλλα υγρά για τον καθαρισμό του εξαρτήματος στοματικής προσαρμογής.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όχι για χρήση σε οξείες καταστάσεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία οξέων επεισοδίων βρογχόσπασμου, ή για τη θεραπεία οξείας παρόξυνσης της νόσου (δηλ. ως θεραπεία διάσωσης).

Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μετά τη χορήγηση. Εάν παρουσιαστούν σημεία που υποδηλώνουν αλλεργικές αντιδράσεις, ιδίως αγγειοοίδημα (συμπεριλαμβανομένων δυσκολιών στην αναπνοή ή στην κατάποση, οίδημα της γλώσσας, των χειλιών και του προσώπου), κνίδωση ή δερματικό εξάνθημα, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία.

Παράδοξος βρογχόσπασμος

Ενδέχεται να εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος μαζί με μια άμεση αύξηση στον συριγμό και τη δύσπνοια μετά τη χορήγηση. Αυτό πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα με εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης (ανακουφιστικό). Η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, ο ασθενής να αξιολογηθεί και να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία εάν είναι απαραίτητο.

Επιδείνωση της νόσου

Συνιστάται να μη διακόπτεται απότομα η θεραπεία. Εάν οι ασθενείς βρίσκουν τη θεραπεία αναποτελεσματική, θα πρέπει να συνεχίσουν τη θεραπεία αλλά πρέπει να αναζητηθεί ιατρική φροντίδα. Η αυξημένη χρήση ανακουφιστικών βρογχοδιασταλτικών υποδεικνύει επιδείνωση της υποκείμενης κατάστασης και δικαιολογεί μια επαναξιολόγηση της θεραπείας. Αιφνίδια ή προοδευτική επιδείνωση στα συμπτώματα είναι δυναμικά απειλητική για τη ζωή και ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε επείγουσα ιατρική αξιολόγηση.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Λόγω της παρουσίας β2-διεγέρτη μακράς δράσης και μουσκαρινικού ανταγωνιστή μακράς δράσης, το Trimbow πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες, ιδίως τρίτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και ταχυαρρυθμίες (επιταχυνόμενο ή/και ακανόνιστο καρδιακό παλμό, συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής), ιδιοπαθή υποβαλβιδική αορτική στένωση, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, βαριά καρδιακή νόσο (ιδίως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμική καρδιακή νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), αποφρακτικές αγγειακές νόσους (ιδίως αρτηριοσκλήρωση), αρτηριακή υπέρταση και ανεύρυσμα.

Απαιτείται επίσης προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με γνωστή ή πιθανολογούμενη επιμήκυνση του διαστήματος QTc (QTc > 450 χιλιοστά του δευτερολέπτου για τους άνδρες, ή > 470 χιλιοστά του δευτερολέπτου για τις γυναίκες), είτε εκ γενετής είτε επαγόμενη από φαρμακευτικά προϊόντα. Οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με τις περιγραφόμενες καρδιαγγειακές παθήσεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες με το Trimbow. Περιορισμένα δεδομένα σε ασθματικούς ασθενείς με καρδιαγγειακές συννοσηρότητες ή παράγοντες κινδύνου υποδεικνύουν ότι αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών όπως τοπικές μυκητιασικές λοιμώξεις ή δυσφωνία (βλ. παράγραφο 4.8).

Εάν είναι προγραμματισμένη αναισθησία με αλογονωμένα αναισθητικά, πρέπει να διασφαλιστεί ότι το Trimbow δεν χορηγείται για τουλάχιστον 12 ώρες πριν την έναρξη της αναισθησίας, καθώς υπάρχει κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών.

Απαιτείται επίσης προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με θυρεοτοξίκωση, σακχαρώδη διαβήτη, φαιοχρωμοκύττωμα και υποκαλιαιμία που δεν έχει αντιμετωπιστεί.

Πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ

Αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που απαιτεί νοσηλεία, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις αυξημένου κινδύνου πνευμονίας με την αύξηση της δόσης στεροειδών, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα σε όλες τις μελέτες.

Δεν υπάρχουν οριστικές κλινικές ενδείξεις για διαφορές εντός της κατηγορίας ως προς το μέγεθος του κινδύνου πνευμονίας μεταξύ προϊόντων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Οι γιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για πιθανή ανάπτυξη πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ καθώς τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των λοιμώξεων επικαλύπτονται με τα συμπτώματα των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Οι παράγοντες κινδύνου για πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν το ενεργό κάπνισμα, τη μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τη σοβαρή ΧΑΠ.

Συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών

Είναι πιθανό να εμφανιστούν συστηματικές επιδράσεις με οποιοδήποτε εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, ειδικά σε υψηλές δόσεις που συνταγογραφούνται για παρατεταμένες περιόδους. Η ημερήσια δόση του Trimbow αντιστοιχεί σε μια μεσαία δόση εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς. Επιπλέον, αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να συμβούν από ό,τι με από του στόματος

κορτικοστεροειδή. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν: σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, επιβράδυνση της ανάπτυξης, μείωση της οστικής πυκνότητας και, πιο σπάνια, μια σειρά από ψυχολογικές και συμπεριφορικές επιδράσεις συμπεριλαμβανομένης ψυχοκινητικής υπερδραστηριότητας, διαταραχών του ύπνου, άγχους, κατάθλιψης ή επιθετικότητας (ιδίως στα παιδιά). Επομένως, είναι σημαντικό ο ασθενής να επαναξιολογείται τακτικά, και η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς να τιτλοποιείται στη χαμηλότερη δόση στην οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Trimbrow θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση και σε ασθενείς με μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις των αεροφόρων οδών.

Υποκαλιαιμία

Δυνητικά σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να προκύψει από τη θεραπεία με βητα2-διεγέρτες. Αυτό έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με βαριά νόσο, καθώς αυτή η επίδραση μπορεί να ενισχυθεί από την υποξία. Η υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να ενισχυθεί από την ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να επάγουν υποκαλιαιμία, όπως παράγωγα ζανθίνης, στεροειδή και διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται επίσης προσοχή όταν χρησιμοποιείται ένας αριθμός ανακουφιστικών βρογχοδιασταλτικών. Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό σε αυτές τις περιπτώσεις.

Υπεργλυκαιμία

Η εισπνοή φορμοτερόλης μπορεί να προκαλέσει αύξηση στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος. Επομένως, η γλυκόζη του αίματος πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ακολουθώντας τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες σε ασθενείς με διαβήτη.

Αντιχολινεργική επίδραση

Το γλυκοπυρρόνιο πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα στενής γωνίας, υπερπλασία του προστάτη ή κατακράτηση ούρων. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα του οξέος γλαυκώματος στενής γωνίας και πρέπει να καθοδηγούνται να διακόψουν την αγωγή και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους αμέσως σε περίπτωση ανάπτυξης αυτών των σημείων ή συμπτωμάτων.

Επιπλέον, λόγω της αντιχολινεργικής επίδρασης του γλυκοπυρρονίου, η μακροχρόνια συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αντιχολινεργικά δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοκάθαρση, ιδίως εάν συσχετίζεται με σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, το Trimbrow θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία, το Trimbrow θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πρόληψη στοματοφαρυγγικών λοιμώξεων

Για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης από στοματοφαρυγγική καντιντίαση, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να ξεπλένουν το στόμα τους ή να κάνουν γαργάρες με νερό χωρίς να το καταπίνουν ή να βουρτσίζουν τα δόντια τους μετά την εισπνοή της συνταγογραφημένης δόσης.

Οπτική διαταραχή

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες, όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) οι οποίες έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Σταδιακή μείωση της θεραπείας

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από γιατρό, έτσι ώστε οι δόσεις τους της βεκλομεθαζόνης/φορμοτερόλης/γλυκοπυρρονίου να παραμένουν βέλτιστες και να αλλάζουν μόνο μετά από ιατρική συμβουλή. Οι δόσεις πρέπει να τιτλοποιούνται στις χαμηλότερες δόσεις στις οποίες διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων του άσθματος.

Περιεκτικότητα σε αιθανόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 8,856 mg αιθανόλης ανά ψεκάσμο, το οποίο ισοδυναμεί με 17,712 mg ανά δόση δύο ψεκασμών. Υπάρχει θεωρητική δυνατότητα αλληλεπίδρασης σε ιδιαίτερος ευαίσθητους ασθενείς που παίρνουν δισουλφιράμη ή μετρονιδαζόλη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Δεδομένου ότι το γλυκοπυρρόνιο αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, αλληλεπίδραση θα μπορούσε δυνητικά να συμβεί με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τους μηχανισμούς νεφρικής απέκκρισης (βλ. παράγραφο 5.2). Η επίδραση της αναστολής μεταφοράς οργανικών κατιόντων (χρησιμοποιώντας σιμετιδίνη ως αναστολέα ανιχνευτή των μεταφορέων OCT2 και MATE1) στους νεφρούς στη διάθεση του εισπνεόμενου γλυκοπυρρονίου έδειξε περιορισμένη αύξηση στη συνολική συστηματική έκθεσή του (AUC_{0-t}) κατά 16% και ελαφρά μείωση στη νεφρική κάθαρση κατά 20% λόγω της συγχορήγησης σιμετιδίνης.

Η βεκλομεθαζόνη εξαρτάται σε μικρότερο βαθμό από τον μεταβολισμό από το CYP3A συγκριτικά με ορισμένα άλλα κορτικοστεροειδή και, γενικά, οι αλληλεπιδράσεις δεν είναι πιθανές. Ωστόσο, η πιθανότητα συστηματικών επιδράσεων με την ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A (π.χ. ριτοναβίρη, κομπισιστάτη) δεν μπορεί να αποκλειστεί και, ως εκ τούτου, με τη χρήση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων συνιστάται προσοχή και κατάλληλη παρακολούθηση.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Σχετιζόμενες με τη φορμοτερόλη

Μη καρδιοεκλεκτικοί βήτα-αποκλειστές (συμπεριλαμβανομένων οφθαλμικών σταγόνων) πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που παίρνουν εισπνεόμενη φορμοτερόλη. Εάν χορηγηθούν για επιτακτικούς λόγους, η επίδραση της φορμοτερόλης θα μειωθεί ή εξαλειφθεί.

Η ταυτόχρονη χρήση άλλων βήτα-αδρενεργικών φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να έχει δυνητικά αθροιστικές επιδράσεις· συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση άλλων βήτα-αδρενεργικών φαρμακευτικών προϊόντων ταυτόχρονα με φορμοτερόλη.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, αντισταμινικά, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και φαινοθειαζίνες μπορεί να επιμηκύνει το διάστημα QT και να αυξήσει τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών. Επιπλέον, η L-ντόπα, η L-θυροξίνη, η οξυτοκίνη και τα οιοπνευματώδη μπορεί να μειώσουν την καρδιακή ανοχή προς τα β2-συμπαθομιμητικά.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, συμπεριλαμβανομένων φαρμακευτικών προϊόντων με παρόμοιες ιδιότητες όπως φουραζολιδόνη και προκαρβαζίνη, μπορεί να επισπεύσει υπερτασικές αντιδράσεις.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αναισθησία με αλογονωμένους υδρογονάνθρακες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με παράγωγα ξανθίνης, στεροειδή ή διουρητικά μπορεί να ενισχύσει μια πιθανή υποκαλιαμική επίδραση των β2-διεγερτών (βλ. παράγραφο 4.4). Η υποκαλιαμία μπορεί να αυξήσει την προδιάθεση για αρρυθμίες σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με γλυκοσίδες δακτυλίτιδας.

Σχετιζόμενες με το γλυκοπυρρόνιο

Η μακροχρόνια συγχρόνηση του Trimbow με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αντιχολινεργικά δεν έχει μελετηθεί και ως εκ τούτου δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχει εμπειρία ή στοιχεία σχετικά με θέματα ασφάλειας όσον αφορά τη χρήση του προωθητικού νορφλουράνιο (HFA134a) κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης κύησης ή γαλουχίας. Ωστόσο, οι μελέτες για την επίδραση του HFA134a στην αναπαραγωγική λειτουργία και στην ανάπτυξη του εμβρύου/κύηματος σε ζώα δεν αποκάλυψαν κλινικά σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Trimbow σε έγκυο γυναίκα.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Τα γλυκοκορτικοειδή είναι γνωστό ότι προκαλούν επιδράσεις στην πρώιμη φάση της εγκυμοσύνης, ενώ τα β2-συμπαθομιμητικά όπως η φορμοτερόλη έχουν τοκολυτικές επιδράσεις. Συνεπώς, σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Trimbow κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Το Trimbow πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για την ασθενή υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο. Βρέφη και νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες που λάμβαναν σημαντικές δόσεις πρέπει να παρακολουθούνται για καταστολή των επινεφριδίων.

Θηλασμός

Δεν διατίθενται σχετικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση του Trimbow κατά τη διάρκεια του θηλασμού στους ανθρώπους.

Τα γλυκοκορτικοειδή απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Είναι εύλογο να θεωρείται ότι η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται επίσης στο ανθρώπινο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η φορμοτερόλη ή το γλυκοπυρρόνιο (συμπεριλαμβανομένων των μεταβολιτών τους) απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά έχουν ανιχνευθεί στο γάλα θηλαζόντων ζώων. Τα αντιχολινεργικά όπως το γλυκοπυρρόνιο θα μπορούσαν να καταστείλουν τη γαλουχία. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Trimbow, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με το Trimbrow όσον αφορά την ασφάλεια για την ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν μείωση της γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Trimbrow δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ΧΑΠ ή άσθμα είναι αντίστοιχα: δυσφωνία (0,3% και 1,5%) και στοματική καντιντίαση (0,8% και 0,3%), οι οποίες συσχετίζονται κατά κανόνα με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, μυϊκοί σπασμοί (0,4% και 0,2%), οι οποίοι μπορούν να αποδοθούν στο συστατικό β2-διεγέρτη μακράς δράσης, και ξηροστομία (0,4% και 0,5%), η οποία αποτελεί τυπική αντιχολινεργική δράση.

Σε ασθματικούς ασθενείς, οι ανεπιθύμητες ενέργειες τείνουν να συγκεντρώνονται κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας και γίνονται λιγότερο συχνές με τη μακροχρόνια χρήση (μετά από 6 μήνες θεραπείας).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη/φορμοτερόλη/γλυκοπυρρόνιο, οι οποίες προέκυψαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία στην αγορά, καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται για τα επιμέρους συστατικά που κυκλοφορούν στην αγορά, αναφέρονται παρακάτω, ταξινομημένες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα.

Οι συχνότητες καθορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$)-συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)-σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)-πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία (σε ασθενείς με ΧΑΠ), φαρυγγίτιδα, στοματική καντιντίαση, λοίμωξη των ουροφόρων οδών ¹ , ρινοφαρυγγίτιδα ¹	Συχνές
	Γρίπη ¹ , στοματική μυκητιασική λοίμωξη, στοματοφαρυγγική καντιντίαση, οισοφαγική καντιντίαση, μυκητιασική (στοματο)φαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα ¹ , ρινίτιδα ¹ , γαστρεντερίτιδα ¹ , αιδοιοκολπική καντιντίαση ¹	Όχι συχνές
	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού (μυκητιασική)	Σπάνια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Κοκκιοκυτταροπενία ¹	Όχι συχνή
	Θρομβοπενία ¹	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργική δερματίτιδα ¹	Όχι συχνές
	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου ερυθήματος, οιδήματος των χειλιών, του προσώπου, των οφθαλμών και του φάρυγγα	Σπάνιες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Καταστολή των επινεφριδίων ¹	Πολύ σπάνια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία	Όχι συχνές
	Μειωμένη όρεξη	Σπάνια
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ανησυχία ¹	Όχι συχνή
	Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα ¹ , διαταραχές του ύπνου ¹ , άγχος, κατάθλιψη ¹ , επιθετικότητα ¹ , αλλαγές στη συμπεριφορά (κυρίως στα παιδιά) ¹	Συχνότητα μη γνωστή
	Αϋπνία	Σπάνια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνή
	Τρόμος, ζάλη, δυσγευσία ¹ , υπαισθησία ¹	Όχι συχνές
	Υπερπνία	Σπάνια
Οφθαλμικές διαταραχές	Όραση, θολή ¹ (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)	Μη γνωστή
	Γλαύκωμα ¹ , καταρράκτης ¹	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ωτοσαλπγγίτιδα ¹	Όχι συχνή
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή, επιμήκυνση QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ταχυκαρδία, ταχυαρρυθμία ¹ , αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
	Στηθάγγη (σταθερή ¹ και ασταθής), έκτακτες συστολές (κοιλιακές ¹ και υπερκοιλιακές), κομβικός ρυθμός, φλεβοκομβική βραδυκαρδία	Σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	Υπεραιμία ¹ , έξαψη ¹ , υπέρταση	Όχι συχνές
	Εξαγγείωση αίματος	Σπάνια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δυσφωνία	Συχνή
	Ασθματική κρίση ¹ , βήχας, παραγωγικός βήχας ¹ , ερεθισμός του λαιμού, επίσταξη ¹ , φαρυγγικό ερύθημα	Όχι συχνές
	Παράδοξος βρογχόσπασμος ¹ , παρόξυνση του άσθματος, στοματοφαρυγγικός πόνος, φλεγμονή του φάρυγγα, ξηρότητα του λαιμού	Σπάνιες
	Δύσπνοια ¹	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια ¹ , ξηροστομία, δυσφαγία ¹ , ναυτία, δυσπεψία ¹ , αίσθημα καύσου στα χείλη ¹ , οδοντική τερηδόνα ¹ , (αφθώδης) στοματίτιδα	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα ¹ , κνίδωση, κνησμός, υπερίδρωση ¹	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα ¹	Σπάνια
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία, πόνος στα άκρα ¹ , μυοσκελετικός θωρακικός πόνος ¹	Όχι συχνές
	Επιβράδυνση της ανάπτυξης ¹	Πολύ σπάνια
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Δυσουρία, κατακράτηση ούρων, νεφρίτιδα ¹	Σπάνιες
Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
	Κόπωση ¹	Όχι συχνή

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού	Εξασθένηση	Σπάνια
	Περιφερικό οίδημα ¹	Πολύ σπάνια
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ¹ , αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων ¹ , αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα ¹ , αυξημένη ινσουλίνη στο αίμα ¹ , αυξημένα κετονικά σώματα στο αίμα ¹ , μειωμένη κορτιζόλη ¹	Όχι συχνές
	Αυξημένη αρτηριακή πίεση ¹ , μειωμένη αρτηριακή πίεση ¹	Σπάνιες
	Μειωμένη οστική πυκνότητα ¹	Πολύ σπάνια

¹ Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος τουλάχιστον ενός από τα επιμέρους συστατικά, αλλά δεν παρατηρήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στην κλινική ανάπτυξη του Trimbow

Μεταξύ των παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, τα ακόλουθα τυπικά συσχετίζονται με:

Διπροπιονική βεκλομεθαζόνη

Πνευμονία, στοματικές μυκητιασικές λοιμώξεις, μυκητιασική λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, δυσφωνία, ερεθισμός του λαιμού, υπεργλυκαιμία, ψυχιατρικές διαταραχές, μειωμένη κορτιζόλη, θολή όραση.

Φορμοτερόλη

Υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία, τρόμος, αίσθημα παλμών, μυϊκοί σπασμοί, επιμήκυνση QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένη αρτηριακή πίεση, κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, ταχυαρρυθμία, στηθάγχη (σταθερή και ασταθής), κοιλιακές έκτακτες συστολές, κομβικός ρυθμός.

Γλυκοπυρρόνιο

Γλαύκωμα, κολπική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, ξηροστομία, οδοντική τερηδόνα, δυσουρία, κατακράτηση ούρων, λοίμωξη των ουροφόρων οδών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος:
<http://www.eof.gr>
<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
[Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία του Trimbow μπορεί να προκαλέσει σημεία και συμπτώματα λόγω των

φαρμακολογικών δράσεων των επιμέρους συστατικών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που παρατηρούνται με υπερδοσολογία άλλων β2-διεγερτών ή αντιχολινεργικών και σε συμφωνία με τις γνωστές επιδράσεις της κατηγορίας των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν συμβεί υπερδοσολογία, τα συμπτώματα του ασθενούς πρέπει να αντιμετωπιστούν υποστηρικτικά με την κατάλληλη παρακολούθηση όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τις αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, αδρενεργικά σε συνδυασμό με αντιχολινεργικά συμπεριλ. τριπλών συνδυασμών με κορτικοστεροειδή. Κωδικός ATC: R03AL09.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Trimbow περιέχει διπροπιονική βεκλομεθαζόνη, φορμοτερόλη και γλυκοπυρρόνιο (BDP/FF/G) σε μορφή διαλύματος που αποδίδει ένα αερόλυμα με υπέρλεπτα σωματίδια με μέση τιμή διάμεσης αεροδυναμικής διαμέτρου μάζας (MMAD) περίπου 1,1 μικρόμετρα και συν-εναπόθεση των τριών συστατικών. Τα σωματίδια του αερολύματος του Trimbow είναι κατά μέσο όρο πολύ μικρότερα από τα σωματίδια που παρέχονται σε μη μικροσωματιδιακές μορφές. Για τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη, αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία ισχυρότερη δράση από ό,τι οι μη μικροσωματιδιακές μορφές (100 μικρογραμμάρια μικροσωματιδιακής διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης στο Trimbow είναι ισοδύναμα με 250 μικρογραμμάρια μη μικροσωματιδιακής διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης).

Διπροπιονική βεκλομεθαζόνη

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη, που χορηγείται μέσω εισπνοών στις συνιστώμενες δόσεις, έχει αντιφλεγμονώδη δράση γλυκοκορτικοστεροειδούς στους πνεύμονες. Τα γλυκοκορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται ευρέως για την καταστολή της φλεγμονής στις χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους των αεραγωγών. Η δράση τους μεσολαβείται από τη σύνδεση σε υποδοχείς των γλυκοκορτικοστεροειδών στο κυτταρόπλασμα με αποτέλεσμα τη μεταγραφή των γονιδίων που κωδικοποιούν για αντιφλεγμονώδεις πρωτεΐνες.

Φορμοτερόλη

Η φορμοτερόλη είναι ένας εκλεκτικός β2-αδρενεργικός διεγέρτης που προκαλεί χάλαση των λειών μυών των βρόγχων σε ασθενείς με αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών. Η βρογχοδιασταλτική επίδραση εμφανίζεται ταχέως, εντός 1-3 λεπτών από την εισπνοή, και έχει διάρκεια 12 ωρών μετά από εφάπαξ δόση.

Γλυκοπυρρόνιο

Το γλυκοπυρρόνιο είναι ένας υψηλής συγγένειας, μακράς δράσης ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων (αντιχολινεργικός), ο οποίος χρησιμοποιείται για εισπνοή ως βρογχοδιασταλτική θεραπεία. Το γλυκοπυρρόνιο δρα αποκλείοντας τη βρογχοσυσταλτική δράση της ακετυλοχολίνης στα λεία μυϊκά κύτταρα των αεραγωγών, διαστέλλοντας έτσι τους αεραγωγούς. Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο είναι ένας υψηλής συγγένειας ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων με μεγαλύτερη από 4-πλάσια εκλεκτικότητα για τους ανθρώπινους M3 υποδοχείς έναντι του ανθρώπινου M2 υποδοχέα όπως έχει καταδειχθεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

ΧΑΠ

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης Φάσης III στην ΧΑΠ διεξήχθη με BDP/FF/G 87/5/9 και περιελάμβανε δύο ελεγχόμενες με φάρμακο μελέτες 52 εβδομάδων. Η μελέτη TRILOGY σύγκρινε την BDP/FF/G με σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 100/6 μικρογραμμάρια, δύο εισπνοές δύο φορές ημερησίως (1.368 τυχαιοποιημένοι ασθενείς). Η μελέτη TRINITY σύγκρινε την BDP/FF/G με τιτροπίο 18 μικρογραμμάρια κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο, μία εισπνοή μία φορά ημερησίως· επιπλέον, οι επιδράσεις συγκρίθηκαν με ελεύθερο τριπλό συνδυασμό που αποτελείτο από σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 100/6 μικρογραμμάρια (που ισοδυναμεί με παρεχόμενη δόση 84,6/5,0 μικρογραμμάρια), δύο εισπνοές δύο φορές ημερησίως συν τιτροπίο 18 μικρογραμμάρια κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο, μία εισπνοή μία φορά ημερησίως (2.691 τυχαιοποιημένοι ασθενείς). Και οι δύο μελέτες διενεργήθηκαν σε ασθενείς με κλινική διάγνωση ΧΑΠ με βαρύ έως πολύ βαρύ περιορισμό της ροής του αέρα (FEV₁ χαμηλότερος από το 50% του προβλεπόμενου), με

συμπτώματα που αξιολογήθηκαν στο COPD Assessment Test (CAT, τεστ αξιολόγησης για την ΧΑΠ) ως βαθμού 10 ή υψηλότερου, και τουλάχιστον με μία παρόξυνση της ΧΑΠ κατά το προηγούμενο έτος. Οι δύο μελέτες συμπεριέλαβαν περίπου 20% των ασθενών που χρησιμοποιούσαν τον αεροθάλαμο AeroChamber Plus.

Επιπλέον, διεξήχθησαν δύο μελέτες Φάσης IIIb προς υποστήριξη της κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της BDP/FF/G. Η μελέτη TRISTAR ήταν μια ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη ανοικτής επισήμανσης 26 εβδομάδων που σύγκρινε την BDP/FF/G με ελεύθερο συνδυασμό που αποτελείται από σταθερό συνδυασμό φλουτικαζόνης/βιλαντερόλης 92/22 μικρογραμμάρια κόνις για εισπνοή, μία εισπνοή μία φορά ημερησίως, συν τιοτρόπιο 18 μικρογραμμάρια κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο, μία εισπνοή μία φορά ημερησίως (1.157 τυχαιοποιημένοι ασθενείς). Η μελέτη TRIBUTE ήταν μια ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη 52 εβδομάδων που σύγκρινε την BDP/FF/G με σταθερό συνδυασμό ινδακατερόλης/γλυκοπυρρονίου 85/43 μικρογραμμάρια κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο, μία εισπνοή μία φορά ημερησίως (1.532 τυχαιοποιημένοι ασθενείς). Και οι δύο μελέτες διεξήχθησαν σε παρόμοιο πληθυσμό ασθενών με ΧΑΠ όπως οι μελέτες TRILOGY και TRINITY.

Μείωση των παροξύνσεων της ΧΑΠ

Σε σύγκριση με σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης, η BDP/FF/G μείωσε τον ρυθμό των μέτριων/βαριών παροξύνσεων σε διάστημα 52 εβδομάδων κατά 23% (ρυθμός: 0,41 έναντι 0,53 συμβάντων ανά ασθενή/έτος $p = 0,005$). Σε σύγκριση με το τιοτρόπιο, η BDP/FF/G μείωσε τον ρυθμό των μέτριων/βαριών παροξύνσεων σε διάστημα 52 εβδομάδων κατά 20% (ρυθμός: 0,46 έναντι 0,57 συμβάντων ανά ασθενή/έτος $p = 0,003$). Σε σύγκριση με σταθερό συνδυασμό ινδακατερόλης και γλυκοπυρρονίου, η BDP/FF/G μείωσε τον ρυθμό των μέτριων έως σοβαρών παροξύνσεων σε διάστημα 52 εβδομάδων κατά 15% (ρυθμός: 0,50 έναντι 0,59 συμβάντων ανά ασθενή/έτος: $p = 0,043$). Σε σύγκριση με το τιοτρόπιο, η BDP/FF/G επίσης μείωσε τον ρυθμό των βαριών παροξύνσεων (δηλ. εξαιρουμένων των μέτριων παροξύνσεων) κατά 32% (ρυθμός: 0,067 έναντι 0,098 συμβάντων ανά ασθενή/έτος: $p = 0,017$). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές κατά τη σύγκριση της BDP/FF/G με τον ελεύθερο τριπλό συνδυασμό που αποτελείται από σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης συν τιοτρόπιο (ρυθμός μέτριων/βαριών παροξύνσεων: 0,46 έναντι 0,45 συμβάντων ανά ασθενή/έτος).

Επιπλέον, σε σύγκριση τόσο με έναν σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης όσο και με τιοτρόπιο, η BDP/FF/G επιμήκυνε σημαντικά τον χρόνο μέχρι την πρώτη παρόξυνση (λόγος κινδύνου 0,80 και 0,84 αντίστοιχα $p = 0,020$ και 0,015 αντίστοιχα), χωρίς διαφορές μεταξύ της BDP/FF/G και του ελεύθερου τριπλού συνδυασμού που αποτελείται από σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης συν τιοτρόπιο (λόγος κινδύνου 1,06).

Επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία

FEV₁ πριν τη δόση

Σε σύγκριση με έναν σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης, η BDP/FF/G βελτίωσε τον FEV₁ πριν τη δόση κατά 81 ml μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας και κατά 63 ml μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας. Σε σύγκριση με το τιοτρόπιο, η BDP/FF/G βελτίωσε τον FEV₁ πριν τη δόση κατά 51 ml μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας και κατά 61 ml μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας. Αυτές οι βελτιώσεις ήταν σημαντικές από στατιστική ($p < 0,001$) άποψη. Σε σύγκριση με σταθερό συνδυασμό ινδακατερόλης και γλυκοπυρρονίου, η BDP/FF/G βελτίωσε τον μέσο FEV₁ πριν τη δόση στο διάστημα της περιόδου θεραπείας 52 εβδομάδων κατά 22 ml ($p=0,018$). Παρόμοιες βελτιώσεις, αν και όχι στατιστικά σημαντικές, παρατηρήθηκαν κατά τις εβδομάδες 26 και 52.

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές κατά τη σύγκριση της BDP/FF/G και του ελεύθερου τριπλού συνδυασμού που αποτελείται από σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης συν τιοτρόπιο (διαφορά 3 ml στον FEV₁ πριν τη δόση μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας).

FEV₁ 2 ώρες μετά τη δόση

Σε σύγκριση με έναν σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης, η BDP/FF/G βελτίωσε σημαντικά τον FEV₁ 2 ώρες μετά τη δόση κατά 117 ml μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας και κατά 103 ml μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας ($p < 0,001$). Αυτό το τελικό σημείο μετρήθηκε μόνο στη μελέτη TRILOGY.

Εισπνευστική χωρητικότητα (IC)

Σε σύγκριση με το τιοτρόπιο, η BDP/FF/G βελτίωσε σημαντικά την IC κατά 39 ml ($p = 0,025$) και 60 ml ($p = 0,001$) μετά από 26 και 52 εβδομάδες θεραπείας αντίστοιχα. Παρόμοιες επιδράσεις παρατηρήθηκαν κατά τη σύγκριση της BDP/FF/G με τον ελεύθερο τριπλό συνδυασμό. Αυτό το τελικό σημείο μετρήθηκε μόνο στη μελέτη TRINITY.

Εκβάσεις όσον αφορά τα συμπτώματα

Η BDP/FF/G βελτίωσε σημαντικά τη δύσπνοια (μετρούμενη ως εστιακή βαθμολογία Transition Dyspnoea Index – TDI, Δείκτης μεταβατικής δύσπνοιας) μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας σε σύγκριση με την τιμή κατά την έναρξη (κατά 1,71 μονάδες· $p < 0,001$), αλλά η διαφορά της προσαρμοσμένης μέσης τιμής έναντι ενός σταθερού συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης δεν ήταν στατιστικά σημαντική (0,21 μονάδες $p = 0,160$). Μια ανάλυση των ανταποκριθέντων κατέδειξε ότι ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών είχε κλινικά σημαντική βελτίωση (εστιακή βαθμολογία μεγαλύτερη από ή ίση με 1) μετά από 26 εβδομάδες με την BDP/FF/G από ό,τι με έναν σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης (57,4% έναντι 51,8%· $p = 0,027$). Ο TDI μετρήθηκε μόνο στη μελέτη TRILOGY.

Η BDP/FF/G ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά ανώτερο ως προς έναν σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης, ως προς το τιοτρόπιο και ως προς έναν σταθερό συνδυασμό ινδακατερόλης και γλυκοπυρρονίου όσον αφορά τη βελτίωση στην ποιότητα ζωής (μετρούμενη μέσω της συνολικής βαθμολογίας στο Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ, Αναπνευστικό ερωτηματολόγιο του νοσοκομείου Saint George). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές κατά τη σύγκριση της BDP/FF/G και του ελεύθερου τριπλού συνδυασμού που αποτελείται από φλουτικαζόνη και βιλαντερόλη συν τιοτρόπιο.

Μια ανάλυση των ανταποκριθέντων κατέδειξε ότι ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών είχε κλινικά σημαντική βελτίωση (μείωση έναντι της τιμής κατά την έναρξη μεγαλύτερη από ή ίση με 4) μετά από 26 και 52 εβδομάδες με την BDP/FF/G από ό,τι με έναν σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης και με το τιοτρόπιο.

Άσθμα

Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης Φάσης III στο άσθμα περιελάμβανε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με φάρμακο μελέτες διάρκειας 52 εβδομάδων, μία που πραγματοποιήθηκε με τη μεσαία περιεκτικότητα δόσης ICS (BDP/FF/G 87/5/9, TRIMARAN) και μία άλλη με την υψηλή περιεκτικότητα δόσης ICS (BDP/FF/G 172/5/9, TRIGGER).

Και οι δύο μελέτες διενεργήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με κλινική διάγνωση άσθματος οι οποίοι ήταν μη ελεγχόμενοι με τη διπλή αγωγή συντήρησης χρησιμοποιώντας μεσαίας δόσης (TRIMARAN) ή υψηλής δόσης (TRIGGER) συνδυασμό ICS/LABA (βαθμολογία ACQ-7 $\geq 1,5$). Για να είναι επιλέξιμοι, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν εμφανίσει τουλάχιστον μία παρόξυνση άσθματος η οποία απαιτούσε θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή ή επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή νοσηλεία σε νοσοκομείο κατά το προηγούμενο έτος.

Η μελέτη TRIMARAN σύγκρινε δύο δόσεις δύο φορές ημερησίως BDP/FF/G 87/5/9 (N=579) με δύο δόσεις δύο φορές ημερησίως σταθερού συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης (BDP) και φορμοτερόλης (FF) 100/6 μικρογραμμάτων (χορηγούμενη δόση 84,6/5,0) (N=576). Η μελέτη TRIGGER σύγκρινε δύο δόσεις δύο φορές ημερησίως BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) με δύο δόσεις δύο φορές ημερησίως σταθερού συνδυασμού BDP και FF 200/6 μικρογραμμάτων μόνο (χορηγούμενη δόση 177,7/5,1) (N=576) ή επιπρόσθετα σε δύο δόσεις μία φορά ημερησίως τιοτροπίου 2,5 μικρογραμμάτων (N=288) ως σκέλος ανοικτής επισήμανσης ελεύθερου τριπλού συνδυασμού.

Ο πρωτεύων στόχος των μελετών ήταν να καταδειχθεί η ανωτερότητα είτε της BDP/FF/G 87/5/9 είτε της BDP/FF/G 172/5/9 (δύο εισπνοές δύο φορές ημερησίως) έναντι του αντίστοιχου προϊόντος σταθερού διπλού συνδυασμού (ICS/LABA μεσαίας ή υψηλής δόσης) από την άποψη των συμπρωτευόντων τελικών σημείων (μεταβολή από την έναρξη στον FEV₁ προ-δόσης κατά την Εβδομάδα 26 και στον ρυθμό μέτρων και σοβαρών παροξύνσεων σε διάστημα 52 εβδομάδων).

Η μελέτη TRIGGER δεν ήταν σχεδιασμένη για την αξιολόγηση της συγκριτικής αποτελεσματικότητας της BDP/FF/G 172/5/9 έναντι της BDP/FF + τιotropio 2,5 μικρογραμμάρια. Τα περιγραφικά αποτελέσματα περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στις δύο βασικές μελέτες ήταν 54 έτη. Λιγότερο από 20% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και περίπου 60% των ασθενών ήταν γυναίκες. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, περίπου 16% (TRIMARAN) και 23% (TRIGGER) των ασθενών χρησιμοποίησαν τον αεροθάλαμο AeroChamber Plus.

Μείωση των παροξύνσεων άσθματος

Στη μελέτη TRIMARAN, η BDP/FF/G 87/5/9 μείωσε σημαντικά τον ρυθμό των μέτριων/σοβαρών παροξύνσεων σε σύγκριση με τον σταθερό συνδυασμό BDP/FF 100/6 μικρογραμμάρια (προσαρμοσμένος λόγος ρυθμών 0,846, 95%CI [0,725, 0,987]).

Στη μελέτη TRIGGER, η BDP/FF/G 172/5/9 επίσης μείωσε τον ρυθμό των μέτριων/σοβαρών παροξύνσεων περισσότερο από τον σταθερό συνδυασμό BDP/FF 200/6 μικρογραμμάρια, αλλά αυτή η επίδραση δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα (προσαρμοσμένος λόγος ρυθμών 0,880, 95%CI [0,751, 1,030], $p=0,11$). Λόγω του ιεραρχικού ελέγχου, όλα τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας της TRIGGER και η προκαθορισμένη ανάλυση των σοβαρών παροξύνσεων (συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών TRIMARAN και TRIGGER) είχαν ως αποτέλεσμα ονομαστικές τιμές p μόνο (Πίνακας 1).

Τα δεδομένα των μελετών TRIMARAN και TRIGGER υποδεικνύουν ότι ο χρόνος μέχρι την πρώτη μέτρια/σοβαρή παρόξυνση (δευτερεύον τελικό σημείο) ήταν παρατεταμένος στο σκέλος τριπλού συνδυασμού σε σύγκριση με το αντίστοιχο σκέλος διπλού συνδυασμού.

Επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία

Και στις δύο μελέτες, η BDP/FF/G 87/5/9 και η BDP/FF/G 172/5/9 βελτίωσαν τις παραμέτρους πνευμονικής λειτουργίας FEV₁ προ-δόσης (συμπρωτεύον τελικό σημείο), μέγιστος_{0-3h} FEV₁, και πρωινή μέγιστη εκπνευστική ροή (βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία), σε σύγκριση με έναν σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 100/6 μικρογραμμάρια και 200/6 μικρογραμμάρια, αντίστοιχα, μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας. Όλες οι βελτιώσεις ήταν στατιστικά σημαντικές (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1 - Αποτελέσματα πρωτεύοντων και δευτερεύοντων τελικών σημείων

Μελέτη	TRIMARAN	TRIGGER	
Σύγκριση ενδιαφέροντος N = τυχαιοποιημένοι ασθενείς ανά σκέλος θεραπείας	BDP/FF/G 87/5/9 (N=579) έναντι BDP/FF¹ 84,6/5 N=576	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) έναντι BDP/FF¹ 177,7/5,1 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) έναντι BDP/FF¹ 177,7/5,1 + τιοτρόπιο 2,5² (N=288)
Πρωτεύοντα τελικά σημεία			
<i>FEV₁ προ-δόσης μετά από 26 εβδομάδες (συμπρωτεύον τελικό σημείο)</i>			
Διαφορά θεραπείας	+57 ml	+73 ml	-45 ml
Τιμή p	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
<i>Μέτριες/σοβαρές παροξύνσεις σε διάστημα 52 εβδομάδων (συμπρωτεύον τελικό σημείο)</i>			
Προσαρμοσμένος ρυθμός ανά ασθενή/έτος	1,83 έναντι 2,16	1,73 έναντι 1,96	1,73 έναντι 1,63
Μεταβολή ρυθμού	-15,4%	-12,0%	+7,0%
Τιμή p	p = 0,033	p = 0,110 (μ.σ.)	p = 0,502*
Βασικά δευτερεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία			
<i>Μέγιστος_{0-3h} FEV₁ μετά από 26 εβδομάδες (βασικό δευτερεύον τελικό σημείο)</i>			
Διαφορά θεραπείας	+84 ml	+105 ml	-33 ml
Τιμή p	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
<i>Πρωινή μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF) σε διάστημα 26 εβδομάδων (βασικό δευτερεύον τελικό σημείο)</i>			
Διαφορά θεραπείας	+8 l/min	+8 l/min	-0,2 l/min
Τιμή p	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
<i>Ρυθμός σοβαρών παροξύνσεων σε διάστημα 52 εβδομάδων, συγκεντρωτική ανάλυση (βασικό δευτερεύον τελικό σημείο)</i>			
Προσαρμοσμένος ρυθμός ανά ασθενή/έτος	0,24 έναντι 0,31		δ.ε.
Μεταβολή ρυθμού	-23,0%		
Τιμή p	p = 0,008*		
<i>Χρόνος μέχρι την πρώτη μέτρια/σοβαρή παρόξυνση σε διάστημα 52 εβδομάδων (δευτερεύον τελικό σημείο)</i>			
Λόγος κινδύνου	0,84	0,80	1,03
Τιμή p	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
<i>Χρόνος μέχρι την πρώτη σοβαρή παρόξυνση σε διάστημα 52 εβδομάδων, συγκεντρωτική ανάλυση (δευτερεύον τελικό σημείο)</i>			
Λόγος κινδύνου	0,79		δ.ε.
Τιμή p	p = 0,011*		

Τα συμπρωτεύοντα τελικά σημεία (FEV₁ προ-δόσης κατά την Εβδομάδα 26 και ο ρυθμός μέτριων και ο ρυθμός σοβαρών παροξύνσεων σε διάστημα 52 εβδομάδων) και τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία (μέγιστος_{0-3h} FEV₁ κατά την Εβδομάδα 26, πρωινή PEF σε διάστημα 26 εβδομάδων και ο ρυθμός σοβαρών παροξύνσεων [συγκεντρωτική ανάλυση των TRIMARAN και TRIGGER] σε διάστημα 52 εβδομάδων) ήταν μέρος της στρατηγικής σταδιακής μείωσης, κλειστού επιβεβαιωτικού ελέγχου και, επομένως, ελεγχόμενα για πολλαπλασιαστικότητα.

Δεδομένου ότι ο έλεγχος ανωτερότητας ενός από τα συμπρωτεύοντα τελικά σημεία στη μελέτη TRIGGER δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα, τα αποτελέσματα για τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας της TRIGGER και τον ρυθμό σοβαρών παροξύνσεων (συγκεντρωτική ανάλυση) είναι ονομαστικές τιμές p και παρουσιάζονται για περιγραφικούς σκοπούς.

Δεδομένου ότι η μελέτη TRIGGER δεν ήταν σχεδιασμένη για την αξιολόγηση της συγκριτικής αποτελεσματικότητας της BDP/FF/G 172/5/9 έναντι BDP/FF 177,7/5,1 συν τιτροπίο 2,5, δεν είναι σαφές εάν οι παρατηρούμενες διαφορές είναι πραγματικές ή ένα τυχαίο αποτέλεσμα.

δ.ε. = δεν εφαρμόζεται

μ.σ. = μη στατιστικά σημαντικό

¹ = σταθερός συνδυασμός διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης (BDP) συν φουμαρική φορμοτερόλη (FF)

² = ομάδα ανοικτής επισήμανσης ελεύθερου συνδυασμού

* = ονομαστικές τιμές p

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Trimbrow σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ΧΑΠ.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Trimbrow σε παιδιά και εφήβους με άσθμα ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Trimbrow – σταθερός συνδυασμός

Η συστηματική έκθεση στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη, τη φορμοτερόλη και το γλυκοπυρρόνιο έχει διερευνηθεί σε μια φαρμακοκινητική μελέτη που διενεργήθηκε σε υγιή άτομα. Η μελέτη σύγκρινε τα δεδομένα που λήφθηκαν μετά τη θεραπεία με εφάπαξ δόση Trimbrow (4 εισπνοές των 100/6/25 μικρογραμμάτων, μια μορφοποίηση που δεν κυκλοφορεί στην αγορά η οποία περιέχει δύο φορές την εγκεκριμένη περιεκτικότητα γλυκοπυρρονίου) ή εφάπαξ δόση του ελεύθερου συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης/φορμοτερόλης (4 εισπνοές των 100/6 μικρογραμμάτων) συν γλυκοπυρρόνιο (4 εισπνοές των 25 μικρογραμμάτων). Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η συστηματική έκθεση του κύριου ενεργού μεταβολίτη της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης (17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη) και της φορμοτερόλης ήταν παρόμοιες μετά τη χορήγηση του σταθερού ή του ελεύθερου συνδυασμού. Για το γλυκοπυρρόνιο, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν παρόμοια μετά τη χορήγηση του σταθερού ή του ελεύθερου συνδυασμού, ενώ η συστηματική έκθεση ήταν ελαφρώς υψηλότερη μετά τη χορήγηση του Trimbrow από ό,τι με τον αυτοσχέδιο συνδυασμό. Αυτή η μελέτη διερεύνησε επίσης τη δυναμική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ των δραστικών συστατικών του Trimbrow συγκρίνοντας τα φαρμακοκινητικά δεδομένα που ελήφθησαν μετά από εφάπαξ δόση του ελεύθερου συνδυασμού ή μετά από εφάπαξ δόση των επιμέρους συστατικών διπροπιονική βεκλομεθαζόνη/φορμοτερόλη ή γλυκοπυρρόνιο. Δεν υπήρξαν σαφή στοιχεία φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης, ωστόσο ο ελεύθερος συνδυασμός κατέδειξε παροδικά ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα φορμοτερόλης και γλυκοπυρρονίου αμέσως μετά τη χορήγηση σε σύγκριση με τα επιμέρους συστατικά. Σημειώνεται ότι το επιμέρους συστατικό γλυκοπυρρόνιο, μορφοποιημένο για δοσιμετρική συσκευή εισπνοής υπό πίεση, η οποία χρησιμοποιήθηκε στις ΦΚ μελέτες, δεν είναι διαθέσιμο στην αγορά.

Η αναλογικότητα δόσης της συστηματικής έκθεσης και της έκθεσης των πνευμόνων στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη έχει διερευνηθεί σε μια φαρμακοκινητική μελέτη που διενεργήθηκε σε υγιή άτομα με σκευάσματα του Trimbrow που δεν κυκλοφορούν στην αγορά, τα οποία περιέχουν δύο φορές την εγκεκριμένη περιεκτικότητα γλυκοπυρρονίου (χορηγούμενες ως σταθερή δόση). Η μελέτη σύγκρινε τα δεδομένα που προέκυψαν μετά τη θεραπεία με εφάπαξ δόση (4 εισπνοές) Trimbrow 200/6/25 μικρογραμμάτων ή εφάπαξ δόση (4 εισπνοές) Trimbrow 100/6/25 μικρογραμμάτων (και τα δύο είναι σκευάσματα που δεν κυκλοφορούν στην αγορά τα οποία περιέχουν δύο φορές την εγκεκριμένη περιεκτικότητα γλυκοπυρρονίου). Η θεραπεία με Trimbrow 200/6/25 μικρογραμμάτια είχε ως αποτέλεσμα κατά δύο φορές υψηλότερη συστηματική έκθεση και έκθεση των πνευμόνων στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και στον κύριο ενεργό μεταβολίτη της (17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη) σε σύγκριση με το Trimbrow 100/6/25 μικρογραμμάτια, το οποίο είναι σύμφωνο με τις διαφορετικές περιεκτικότητες των δύο σκευασμάτων. Η συστηματική έκθεση και η έκθεση των πνευμόνων στο γλυκοπυρρόνιο και στη φορμοτερόλη ήταν παρόμοιες μετά τις δύο θεραπείες, αν και παρατηρήθηκε υψηλή μεταβλητότητα για την C_{max} του βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου.

Μια σύγκριση μεταξύ μελετών κατέδειξε ότι η φαρμακοκινητική της 17-μονοπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, της φορμοτερόλης και του γλυκοπυρρονίου είναι παρόμοια στους ασθενείς με ΧΑΠ, στους ασθενείς με άσθμα και στα υγιή άτομα.

Επίδραση αεροθάλαμου

Στους ασθενείς με ΧΑΠ, η χρήση του Trimbrow με τον αεροθάλαμο AeroChamber Plus αύξησε την παρεχόμενη ποσότητα της 17-μονοπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, της φορμοτερόλης και του γλυκοπυρρονίου στους πνεύμονες (η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα αυξήθηκε κατά 15%, 58% και 60% αντίστοιχα). Η συνολική συστηματική έκθεση (όπως μετρήθηκε μέσω της AUC_{0-t}) ήταν ελαφρώς μειωμένη για την 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη (κατά 37%) και τη φορμοτερόλη (κατά 24%), ενώ ήταν αυξημένη για το γλυκοπυρρόνιο (κατά 45%). Βλ. επίσης παράγραφο 4.2.

Επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας

Η συστηματική έκθεση (AUC_{0-t}) στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη, στον μεταβολίτη της 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη και στη φορμοτερόλη δεν επηρεάστηκε από την ήπια έως βαριά νεφρική δυσλειτουργία. Για το γλυκοπυρρόνιο, δεν υπήρξε καμία επίδραση σε άτομα με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, μια αύξηση στη συνολική συστηματική έκθεση έως και κατά 2,5 φορές παρατηρήθηκε σε άτομα με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης κάτω των 30 ml/min/1,73 m²), ως συνέπεια μιας σημαντικής μείωσης της ποσότητας που απεκκρίνεται στα ούρα (περίπου 90% μείωση της νεφρικής κάθαρσης του γλυκοπυρρονίου). Οι προσομοιώσεις που πραγματοποιήθηκαν με ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο έδειξαν ότι ακόμα και όταν οι συμμεταβλητές είχαν ακραίες τιμές (σωματικό βάρος μικρότερο των 40 kg και ταυτόχρονος ρυθμός σπειραματικής διήθησης κάτω των 27 ml/min/1,73 m²), η έκθεση στις δραστικές ουσίες του Trimbrow παραμένει εντός ενός εύρους αύξησης κατά περίπου 2,5 φορές σε σύγκριση με την έκθεση σε έναν τυπικό ασθενή με διάμεσες τιμές συμμεταβλητών.

Διπροπιονική βεκλομεθαζόνη

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη είναι ένα προφάρμακο με ασθενή συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοστεροειδών, το οποίο υδρολύεται μέσω των ενζύμων εστεράσες σε ένα δραστικό μεταβολίτη, τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, η οποία έχει μια περισσότερο ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα σε σύγκριση με το προφάρμακο της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης.

Απορρόφηση, κατανομή και βιομετασχηματισμός

Η εισπνεόμενη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη απορροφάται ταχέως από τους πνεύμονες. Πριν την απορρόφηση υφίσταται εκτεταμένη μετατροπή στον ενεργό μεταβολίτη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη από τα ένζυμα εστεράσες που ανευρίσκονται στους περισσότερους ιστούς. Η συστηματική διαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη προέρχεται από τον πνεύμονα (36%) και από τη γαστρεντερική απορρόφηση της καταπνόμενης δόσης. Η βιοδιαθεσιμότητα της καταπνόμενης διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης είναι αμελητέα· ωστόσο, η προ-συστηματική μετατροπή σε 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη έχει ως αποτέλεσμα 41% της δόσης να απορροφάται ως ο ενεργός μεταβολίτης. Υπάρχει μια κατά προσέγγιση γραμμική αύξηση στη συστηματική έκθεση με την αύξηση της εισπνεόμενης δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την εισπνοή είναι περίπου 2% και 62% της ονομαστικής δόσης για την αμετάβλητη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και την 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη αντίστοιχα. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η διάθεση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και του ενεργού μεταβολίτη της χαρακτηρίζεται από υψηλή πλασματική κάθαρση (150 και 120 l/h αντίστοιχα), με μικρό όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση για τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη (20 l) και μεγαλύτερη ιστική κατανομή για τον ενεργό μεταβολίτη της (424 l). Η σύνδεση με πρωτεΐνες πλάσματος είναι μετρίως υψηλή.

Αποβολή

Η απέκκριση μέσω των κοπράνων είναι η κύρια οδός αποβολής της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης κυρίως ως πολικοί μεταβολίτες. Η νεφρική απέκκριση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και των μεταβολιτών της είναι αμελητέα. Οι τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής αποβολής είναι 0,5 ώρες και 2,7 ώρες για τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και την 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη αντίστοιχα.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί· ωστόσο, δεδομένου ότι η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη υπόκειται σε πολύ ταχύ μεταβολισμό μέσω ενζύμων εστεράσης που είναι παρόντα στο εντερικό υγρό, τον ορό, τους πνεύμονες και το ήπαρ σχηματίζοντας τα πιο πολικά προϊόντα 21-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη και βεκλομεθαζόνη, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική και το προφίλ ασφάλειας της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης.

Φορμοτερόλη

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά την εισπνοή, η φορμοτερόλη απορροφάται τόσο από τους πνεύμονες όσο και από τη γαστρεντερική οδό. Το κλάσμα της εισπνεόμενης δόσης που καταπίνεται μετά τη χορήγηση με δοσιμετρική συσκευή εισπνοής μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 60% και 90%. Τουλάχιστον 65% του κλάσματος που καταπίνεται απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό. Μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της αμετάβλητης δραστικής ουσίας παρατηρούνται εντός 0,5 έως 1 ώρας μετά την από του στόματος χορήγηση. Η σύνδεση της φορμοτερόλης σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι 61-64% με το 34% να συνδέεται στη λευκωματίνη. Δεν παρατηρήθηκε κορεσμός σύνδεσης στο εύρος της συγκέντρωσης που επιτυγχάνεται με τις θεραπευτικές δόσεις. Η ημίσεια ζωή αποβολής που προσδιορίστηκε μετά την από του στόματος χορήγηση είναι 2-3 ώρες. Η απορρόφηση της φορμοτερόλης είναι γραμμική μετά την εισπνοή 12 έως 96 μικρογραμμάτων φορμοτερόλης.

Βιομετασχηματισμός

Η φορμοτερόλη μεταβολίζεται ευρέως και η κύρια οδός περιλαμβάνει άμεση σύζευξη στη φαινολική υδροξυλομάδα. Η σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ είναι αδρανής. Η δεύτερη κύρια οδός περιλαμβάνει Ο-απομεθυλίωση συνοδευόμενη από σύζευξη στη φαινολική 2'-υδροξυλομάδα. Τα ισοένζυμα CYP2D6, CYP2C19 και CYP2C9 του κυτοχρώματος P450 συμμετέχουν στην Ο-απομεθυλίωση της φορμοτερόλης. Το ήπαρ φαίνεται να είναι η κύρια θέση μεταβολισμού. Η φορμοτερόλη δεν αναστέλλει τα ένζυμα CYP450 σε θεραπευτικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Η αθροιστική απέκκριση της φορμοτερόλης μέσω των ούρων μετά από εφάπαξ εισπνοή από μία συσκευή εισπνοής ξηρής κόνεως αυξήθηκε γραμμικά στο δοσολογικό εύρος των 12-96 μικρογραμμάτων. Κατά μέσο όρο, 8% και 25% της δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητη και ολική φορμοτερόλη, αντίστοιχα. Με βάση τις συγκεντρώσεις πλάσματος που μετρήθηκαν μετά την εισπνοή εφάπαξ δόσης 120 μικρογραμμάτων από 12 υγιή άτομα, η μέση τελική ημίσεια ζωή αποβολής προσδιορίστηκε ότι είναι 10 ώρες. Τα (R,R)- και (S,S)-εναντιομερή αντιπροσώπευαν περίπου το 40% και 60% της αμετάβλητης δραστικής ουσίας που απεκκρίνεται στα ούρα, αντίστοιχα. Η σχετική αναλογία των δύο εναντιομερών παρέμεινε σταθερή σε ολόκληρο το δοσολογικό εύρος που μελετήθηκε και δεν υπήρξαν στοιχεία σχετικής συσσώρευσης του ενός εναντιομερούς έναντι του άλλου μετά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων. Μετά την από του στόματος χορήγηση (40 έως 80 μικρογραμμάτων), 6% έως 10% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα υγιή άτομα· έως 8% της δόσης ανακτήθηκε ως το γλυκουρονίδιο. Ένα σύνολο 67% μιας από του στόματος δόσης φορμοτερόλης απεκκρίνεται στα ούρα (κυρίως ως μεταβολίτες) και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Η νεφρική κάθαρση της φορμοτερόλης είναι 150 ml/min.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της φορμοτερόλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία· ωστόσο, δεδομένου ότι η φορμοτερόλη αποβάλλεται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού, μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία.

Γλυκοπυρρόνιο

Απορρόφηση και κατανομή

Το γλυκοπυρρόνιο έχει δομή τεταρτοταγούς αμμωνίου, γεγονός το οποίο περιορίζει τη διέλευσή του από βιολογικές μεμβράνες και παράγει βραδεία, μεταβλητή και ατελή γαστρεντερική απορρόφηση.

Μετά την εισπνοή γλυκοπυρρονίου, η βιοδιαθεσιμότητα στους πνεύμονες ήταν 10,5% (με κατάποση ενεργού άνθρακα) ενώ η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν 12,8% (χωρίς κατάποση ενεργού άνθρακα) επιβεβαιώνοντας την περιορισμένη γαστρεντερική απορρόφηση και υποδεικνύοντας ότι περισσότερο από το 80% της συστηματικής έκθεσης στο γλυκοπυρρόνιο ήταν από την απορρόφηση από τους πνεύμονες. Μετά από επαναλαμβανόμενη εισπνοή δόσεων δύο φορές ημερησίως που κυμαίνονταν από 12,5 έως 50 μικρογραμμάρια μέσω συσκευής εισπνοής σταθερής δόσης υπό πίεση σε ασθενείς με ΧΑΠ, το γλυκοπυρρόνιο έδειξε γραμμική φαρμακοκινητική με μικρή συστηματική συσσώρευση σε σταθεροποιημένη κατάσταση (διάμεσος λόγος συσσώρευσης 2,2-2,5).

Ο εμφανής όγκος κατανομής (V_z) του εισπνεόμενου γλυκοπυρρονίου ήταν αυξημένος σε σύγκριση με την ενδοφλέβια έγχυση (6.420 l έναντι 323 l), αντικατοπτρίζοντας τη βραδύτερη αποβολή μετά από εισπνοή.

Βιομετασχηματισμός

Το μεταβολικό μοτίβο του γλυκοπυρρονίου *in vitro* (μικροσωμάτια ήπατος και ηπατοκύτταρα ανθρώπων, σκύλων, αρουραίων, ποντικών και κουνελιών) ήταν παρόμοιο μεταξύ των ειδών και η κύρια μεταβολική αντίδραση ήταν η υδροξυλίωση στους δακτυλίους του φαινυλίου ή κυκλοπεντυλίου. Το CYP2D6 βρέθηκε ότι είναι το μόνο υπεύθυνο ένζυμο για τον μεταβολισμό του γλυκοπυρρονίου.

Αποβολή

Η μέση ημίσεια ζωή αποβολής του γλυκοπυρρονίου σε υγιείς εθελοντές ήταν περίπου 6 ώρες μετά από ενδοφλέβια ένεση, ενώ μετά από εισπνοή σε ασθενείς με ΧΑΠ κυμάνθηκε από 5 έως 12 ώρες σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση γλυκοπυρρονίου, 40% της δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα εντός 24 ωρών. Σε ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν επαναλαμβανόμενη χορήγηση εισπνεόμενου γλυκοπυρρονίου δύο φορές ημερησίως, το κλάσμα της δόσης που απεκκρίθηκε στα ούρα κυμάνθηκε από 13,0% έως 14,5% σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Η μέση νεφρική κάθαρση ήταν παρόμοια σε ολόκληρο το εύρος των δόσεων που εξετάστηκαν και μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη εισπνοή (εύρος 281-396 ml/min).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Φαρμακολογική ασφάλεια

Σε μια μελέτη εισπνοής σε σκύλους με τηλεμετρία, το καρδιαγγειακό σύστημα ήταν ένα κύριο σύστημα-στόχος για τις οξείες επιδράσεις του Trimbow (αύξηση της καρδιακής συχνότητας, μείωση της αρτηριακής πίεσης, μεταβολές στο ΗΚΓ σε υψηλότερες δόσεις), επιδράσεις οι οποίες πιθανώς συνδέονται κυρίως με τη β2-αδρενεργική δραστηριότητα της φορμοτερόλης και την αντιμουςκαρινική δραστηριότητα του γλυκοπυρρονίου. Δεν υπήρξαν αποδείξεις για υπερπροσθετικές επιδράσεις του τριπλού συνδυασμού όταν συγκρίθηκε με τα επιμέρους συστατικά.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Στις μελέτες εισπνοής επαναλαμβανόμενων δόσεων με το Trimbow σε αρουραίους και σκύλους διάρκειας έως 13 εβδομάδων, οι κύριες μεταβολές που παρατηρήθηκαν σχετίζονταν με επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα (πιθανώς λόγω συστηματικών κορτικοστεροειδών επιδράσεων της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και του ενεργού μεταβολίτη της 17-μονοπροπιονικής βεκλομεθαζόνης) και στο καρδιαγγειακό σύστημα (πιθανώς σχετιζόμενες με τη β2-αδρενεργική δραστηριότητα της φορμοτερόλης και την αντιμουςκαρινική δραστηριότητα του γλυκοπυρρονίου). Το τοξικολογικό προφίλ του τριπλού συνδυασμού αντιστοιχούσε σε εκείνο των επιμέρους δραστικών συστατικών χωρίς σχετική αύξηση της τοξικότητας και χωρίς μη αναμενόμενα ευρήματα.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη/17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη θεωρήθηκε υπεύθυνη για επιδράσεις αναπαραγωγικής τοξικότητας στους αρουραίους, όπως μείωση του ποσοστού σύλληψης, του δείκτη γονιμότητας, των παραμέτρων πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης (απώλεια εμφύτευσης), καθυστέρηση στην οστεοποίηση και αυξημένη επίπτωση σπλαγγικών παραλλαγών· ενώ τοκολυτικές

και αντιμυοσκαρινικές επιδράσεις, που αποδίδονται στη β2-αδρενεργική δραστηριότητα της φορμοτερόλης και την αντιμυοσκαρινική δραστηριότητα του γλυκοπυρρονίου, επηρέασαν κυφορούντες αουραίους στην όψιμη φάση της κύησης ή/και στην πρόιμη φάση της γαλουχίας, οδηγώντας σε απώλεια των νεογνών.

Γονοτοξικότητα

Η γονοτοξικότητα του Trimbow δεν έχει αξιολογηθεί, ωστόσο, τα επιμέρους δραστικά συστατικά στερούνταν γονοτοξικής δραστηριότητας στα συμβατικά συστήματα δοκιμών.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με το Trimbow. Ωστόσο, σε μια μελέτη καρκινογένεσης εισπνοής διάρκειας 104 εβδομάδων σε αουραίους και μια μελέτη καρκινογένεσης από του στόματος διάρκειας 26 εβδομάδων σε διαγονιδιακούς Tg-rasH2 ποντικούς, το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο δεν κατέδειξε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση και τα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με τις μακροχρόνιες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και τη φουμαρική φορμοτερόλη σε αουραίους δεν υποδεικνύουν κλινικά σχετική ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανυδρη αιθανόλη
Υδροχλωρικό οξύ
Νορφλουράνιο (προωθητικό)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Περιέκτης υπό πίεση 60 ψεκασμών

21 μήνες.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 2 μήνες στους 25°C. Μετά τη διάθεση, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 2 μηνών σε θερμοκρασία μέχρι 25°C.

Περιέκτης υπό πίεση 120 (από μεμονωμένη ή πολλαπλή συσκευασία) και 180 ψεκασμών

22 μήνες.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 4 μήνες στους 25°C. Μετά τη διάθεση, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 4 μηνών σε θερμοκρασία μέχρι 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην καταψύχετε.
Μην εκθέτετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 50°C.
Μην τρυπάτε τον περιέκτη υπό πίεση.

Πριν τη διάθεση

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Για τις συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Περιέκτης υπό πίεση (επικαλυμμένος με αλουμίνιο), με δοσιμετρική βαλβίδα. Ο περιέκτης υπό πίεση έχει εισαχθεί σε μια συσκευή εισπνοής από πολυπροπυλένιο η οποία φέρει ενσωματωμένο εξάρτημα στοματικής προσαρμογής και μετρητή δόσεων (60 ψεκασμοί ή 120 ψεκασμοί ανά περιέκτη υπό πίεση) ή δείκτη δόσεων (180 ψεκασμοί ανά περιέκτη υπό πίεση) και παρέχεται με πώμα εξαρτήματος στοματικής προσαρμογής από πολυπροπυλένιο.

Συσκευασίες:

Συσκευασία του 1 περιέκτη με είτε 60, 120 ή 180 ψεκασμούς.

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 240 ψεκασμούς (2 περιέκτες των 120 ψεκασμών έκαστος).

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 360 ψεκασμούς (3 περιέκτες των 120 ψεκασμών έκαστος).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για τους φαρμακοποιούς:

Καταγράψτε την ημερομηνία διάθεσης στον ασθενή στη συσκευασία.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ιταλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Μαρτίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.