

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trimbow 88 μικρογραμμάρια/5 μικρογραμμάρια/9 μικρογραμμάρια κόνις για εισπνοή

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε παρεχόμενη δόση (η δόση που εξέρχεται από το εξάρτημα στοματικής προσαρμογής) περιέχει 88 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, 5 μικρογραμμάρια διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης και 9 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρονίου (ως 11 μικρογραμμάρια βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου).

Κάθε σταθερή δόση περιέχει 100 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, 6 μικρογραμμάρια διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης και 10 μικρογραμμάρια γλυκοπυρρονίου (ως 12,5 μικρογραμμάρια βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε εισπνοή περιέχει 9,9 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή

Λευκή ή υπόλευκη κόνις σε λευκή συσκευή εισπνοής (NEXThaler).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αγωγή συντήρησης σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως βαριά χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (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).

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.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Trimbow 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



σχετίζεται με σημαντική μείωση του
ιενόμενο όφελος υπερτερεί του

ε ασθενείς με βαριά ηπατική
φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να
αγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση δια εισπνοής.

Η συσκευή εισπνοής είναι συσκευή που λειτουργεί με την αναπνοή. 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.

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

Οδηγίες χρήσης

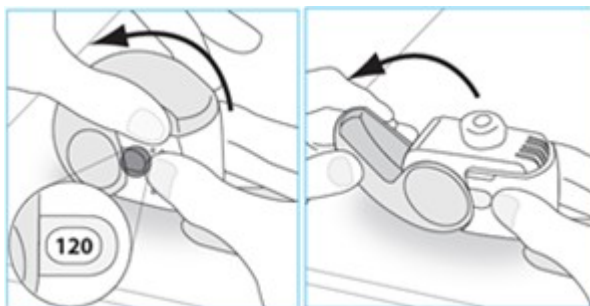
Ενημερώστε τον ασθενή όταν χρησιμοποιεί μια νέα συσκευή εισπνοής

- Εάν η θήκη δεν είναι σφραγισμένη ή έχει υποστεί ζημιά ή εάν η συσκευή εισπνοής φαίνεται να έχει σπάσει ή να έχει υποστεί ζημιά, ο ασθενής θα πρέπει να την επιστρέψει στον φαρμακοποιό από τον οποίο την προμηθεύτηκε και να λάβει μια νέα.
- Ο ασθενής πρέπει να καταγράψει την ημερομηνία ανοίγματος της θήκης στην ετικέτα επάνω στο κουτί.
- Ο μετρητής αριθμού δόσεων πρέπει να δείχνει «120». Εάν ο αριθμός που εμφανίζεται είναι μικρότερος από «120», ο ασθενής θα πρέπει να επιστρέψει τη συσκευή εισπνοής στο άτομο που του την διέθεσε και να λάβει μια άλλη.

Χρήση της συσκευής εισπνοής

Ο ασθενής πρέπει να στέκεται όρθιος ή να κάθεται σε όρθια θέση κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Πρέπει να ακολουθούνται τα παρακάτω βήματα.

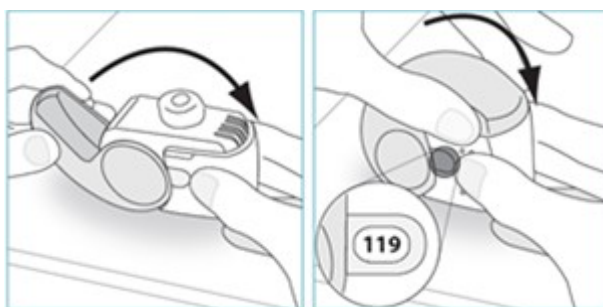
1. Ο ασθενής πρέπει να κρατήσει τη συσκευή εισπνοής στην όρθια θέση, να ελέγξει τον αριθμό δόσεων (οποιοσδήποτε αριθμός μεταξύ «1» και «120» δείχνει ότι απομένουν ακόμα δόσεις) και να ανοίξει το καπάκι εντελώς.



2. Ο ασθενής πρέπει να εκπνεύσει αργά και όσο μπορεί βαθύτερα για να αδειάσει τους πνεύμονες.
3. Ο ασθενής πρέπει να τοποθετήσει τα χείλη γύρω από το επιστόμιο, χωρίς να καλύπτει τον αεραγωγό ή να εισπνέει από τον αεραγωγό.
4. Ο ασθενής πρέπει να εισπνεύσει δυνατά και βαθιά από το στόμα. Μπορεί να αντιληφθεί κάποια γεύση ή να ακούσει ή να αισθανθεί ένα «κλικ» κατά τη λήψη της δόσης.



5. Ο ασθενής πρέπει στη συνέχεια να απομακρύνει τη συσκευή εισπνοής από το στόμα, να κρατήσει την αναπνοή για όσο περισσότερο μπορεί (5-10 δευτερόλεπτα) και στη συνέχεια να εκπνεύσει αργά. Ο ασθενής δεν πρέπει να εκπνέει μέσα στη συσκευή εισπνοής.
6. Μετά τη χρήση, ο ασθενής πρέπει να επαναφέρει τη συσκευή εισπνοής στην όρθια θέση, να κλείσει το καπάκι εντελώς και να ελέγξει τον μετρητή δόσεων για να βεβαιωθεί ότι έχει μειωθεί κατά ένα νούμερο.



7. Εάν πρέπει να ληφθεί ακόμα μια δόση, ο ασθενής πρέπει να επαναλάβει τα βήματα 1-6.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ο αριθμός των εισπνοών που φαίνεται στο παράθυρο στο κέλυφος δεν μειώνεται με το κλείσιμο του καπακιού εάν ο ασθενής δεν έχει εισπνεύσει μέσα από τη συσκευή εισπνοής. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η οδηγία να ανοίγουν το καπάκι της συσκευής εισπνοής μόνο όταν χρειάζεται. Σε περίπτωση που ο ασθενής έχει ανοίξει τη συσκευή εισπνοής αλλά δεν έχει εισπνεύσει, και το καπάκι κλείσει, η δόση επιστρέφει στη δεξαμενή κόνεως εντός της συσκευής εισπνοής· η επόμενη δόση μπορεί να εισπνευστεί με ασφάλεια.

Καθαρισμός

Ο τακτικός καθαρισμός της συσκευής εισπνοής κανονικά δεν είναι απαραίτητος. Ο ασθενής μπορεί να καθαρίσει τη συσκευή εισπνοής μετά τη χρήση με ένα στεγνό πανί ή χαρτομάντιλο, αλλά όχι με νερό ή άλλα υγρά.

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 δυνητικά 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.

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.

Το Trimbow 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

Δυναμικά 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 Trimbow 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 Trimbow 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.

Περιεκτικότητα σε λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη.

Η λακτόζη περιέχει μικρές ποσότητες πρωτεϊνών γάλακτος, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

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

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 Trimbow όσον αφορά την ασφάλεια για την ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν μείωση της γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μια μελέτη 4 εβδομάδων, το προφίλ ασφάλειας της κόνεως για εισπνοή Trimbow ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε για το διάλυμα υπό πίεση Trimbow.

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ΧΑΠ ή άσθμα με το διάλυμα υπό πίεση Trimbow 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. Ομοίως, ξηροστομία αναφέρθηκε σε 2 ασθενείς (0,6%) με την κόνι για εισπνοή Trimbow. 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 συχνή
	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου ερυθήματος, οιδήματος των χειλιών, του προσώπου, των οφθαλμών και του φάρυγγα	Σπάνιες
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	Ωτοσαλιγγίτιδα ¹	Όχι συχνή
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή, επιμήκυνση QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ταχυκαρδία, ταχυαρρυθμία ¹ , αίσθημα παλμών	Όχι συχνές
	Στηθάγχη (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
Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
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 σπάνια

Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια ¹ , ξηροστομία, δυσφαγία ¹ , ναυτία, δυσπεψία ¹ , αίσθημα καύσου στα χείλη ¹ , οδοντική τερηδόνα ¹ , (αφθώδης)	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα ¹ , κνίδωση, κνησμός, υπερίδρωση ¹ Αγγειοοίδημα ¹	Όχι συχνές Σπάνια
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία, πόνος στα άκρα ¹ , μυοσκελετικός θωρακικός πόνος ¹ Επιβράδυνση της ανάπτυξης ¹	Όχι συχνές Πολύ σπάνια
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Δυσουρία, κατακράτηση ούρων, νεφρίτιδα ¹	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση ¹	Όχι συχνή
	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, κοιλιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, ταχυαρρυθμία, στηθάγχη (σταθερή και ασταθής), κοιλιακές έκτακτες συστολές, κομβικός ρυθμός.

Γλυκοπυρρόνιο

Γλαύκωμα, κοιλιακή 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.kittrnikarta.gr>

Κύπρος
Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: 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 ξηρής κόνεως που αποδίδει ένα μικροσωματιδιακό αερόλυμα με υπέρλεπτα σωματίδια και συν-εναπόθεση των τριών συστατικών. Τα σωματίδια του αερόλυματος 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 λείων 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

Κόνις για εισπνοή Trimbow

Το πρόγραμμα ανάπτυξης της κόνεως για εισπνοή Trimbow διεξήχθη με BDP/FF/G 88/5/9 και περιλάμβανε μία μελέτη μη κατωτερότητας 4 εβδομάδων. Η μελέτη TRI-D ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διπλού εικονικού φαρμάκου, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης 3 κατευθύνσεων, η οποία σύγκρινε 3 περιόδους θεραπείας των 3 εβδομάδων η καθεμία, με κόνι για εισπνοή BDP/FF/G, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση BDP/FF/G ή ένα διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση συνδυασμού σταθερής δόσης διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 100/6 μικρογραμμάρια, το καθένα χορηγούμενο ως 2 εισπνοές δύο φορές ημερησίως, με ενδιάμεσες περιόδους έκπλυσης του φαρμάκου 2 εβδομάδων σε ασθενείς με σταθερή, μέτρια-έως-σοβαρή ΧΑΠ. Τα συν-πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή από την έναρξη στον FEV₁ AUC_{0-12h} κανονικοποιημένο ως προς τον χρόνο και στον FEV₁ κατώτατης τιμής στις 24 ώρες κατά την Ημέρα 28.

Επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία

Τυχαιοποιήθηκαν 366 ασθενείς. Η μη κατωτερότητα της κόνεως για εισπνοή BDP/FF/G έναντι του διαλύματος για εισπνοή υπό πίεση BDP/FF/G καταδείχθηκε και για τα δύο συν-πρωτεύοντα τελικά σημεία, με τα κατώτερα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης των διαφορών των προσαρμοσμένων μέσων τιμών να εμπίπτουν πάνω από τον ουδό μη κατωτερότητας των -50 ml: οι διαφορές των προσαρμοσμένων μέσων τιμών (95% CI) ήταν -20 ml (-35, -6) για τον FEV₁ AUC_{0-12h}, και 3 ml (-15, 20) για τον FEV₁ κατώτατης τιμής στις 24 ώρες κατά την Ημέρα 28.

Τόσο η κόνις για εισπνοή BDP/FF/G όσο και το διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση βελτίωσαν σημαντικά τον FEV₁ AUC_{0-12h} έναντι του διαλύματος για εισπνοή υπό πίεση συνδυασμού σταθερής δόσης διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης κατά 85 ml (95% CI: 70, 99) και 105 ml (95% CI: 90, 120), αντίστοιχα (p < 0,001 και για τα δύο).

Εισπνευστική ροή

Μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης με εικονικό φάρμακο πραγματοποιήθηκε για να επαληθευτεί ότι η εισπνευστική ροή, η οποία μπορούσε να δημιουργηθεί διαμέσου της συσκευής εισπνοής, δεν επηρεάζεται από την ηλικία του ασθενούς, τη νόσο και τη βαρύτητα της νόσου και, επομένως, η ενεργοποίηση και η χορήγηση των δραστικών ουσιών από τη συσκευή μπορούσαν να επιτευχθούν σε όλους τους ασθενείς. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών σε κάθε ηλικιακή ομάδα και ομάδα νόσου που ήταν ικανοί να ενεργοποιήσουν τη συσκευή εισπνοής. Ογδόντα εννέα ασθενείς, στο ηλικιακό εύρος 5-84 ετών, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μέτριο και σοβαρό άσθμα (προβλεπόμενος FEV₁ > 60% και ≤ 60%, αντίστοιχα) και ασθενών με μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ (προβλεπόμενος FEV₁ ≥ 50% και < 50%, αντίστοιχα) συμμετείχαν στη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς, ανεξαρτήτως ηλικίας, νόσου και βαρύτητας της νόσου, ήταν ικανοί να παράγουν επαρκή εισπνευστική ροή για να ενεργοποιήσουν τη συσκευή εισπνοής. Σε μια πρόσθετη μελέτη ανοικτής επισήμανσης με εικονικό φάρμακο, ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ΧΑΠ, ανεξαρτήτως του λειτουργικού τους περιορισμού, ήταν ικανοί να ενεργοποιήσουν και να χρησιμοποιήσουν αποτελεσματικά τη συσκευή εισπνοής.

Διάλυμα υπό πίεση Trimbow

Το πρόγραμμα ανάπτυξης του διαλύματος υπό πίεση Trimbow 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 τιοτρόπιο 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 τιοτρόπιο 18 μικρογραμμάρια

κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο, μία εισπνοή μία φορά ημερησίως (2.691 τυχαιοποιημένοι ασθενείς). Η μελέτη TRIBUTE 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).

Μείωση των παροξύνσεων της ΧΑΠ

Η BDP/FF/G μείωσε τον ρυθμό των μέτριων/βαριών παροξύνσεων σε διάστημα 52 εβδομάδων κατά 23% σε σύγκριση με σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης (ρυθμός: 0,41 έναντι 0,53 συμβάντων ανά ασθενή/έτος $p = 0,005$), κατά 20% σε σύγκριση με το τιοτρόπιο (ρυθμός: 0,46 έναντι 0,57 συμβάντων ανά ασθενή/έτος $p = 0,003$) και κατά 15% σε σύγκριση με σταθερό συνδυασμό ινδακατερόλης και γλυκοπυρρονίου (ρυθμός: 0,50 έναντι 0,59 συμβάντων ανά ασθενή/έτος $p = 0,043$). 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).

Επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία

Σε σύγκριση με έναν σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης, η BDP/FF/G βελτίωσε τον FEV₁ πριν τη δόση κατά 71 ml μετά από 28 ημέρες, 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).

Εκβάσεις όσον αφορά τα συμπτώματα

Η BDP/FF/G ήταν 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).

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 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Trimbrow – σταθερός συνδυασμός

Η φαρμακοκινητική της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης (και του ενεργού μεταβολίτη της 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη), της φορμοτερόλης και του βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου έχει διερευνηθεί σε μια φαρμακοκινητική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα συγκρίνοντας την κόνι για εισπνοή Trimbrow με τη μορφή διαλύματος υπό πίεση, με αμφότερα να χορηγούν διπροπιονική βεκλομεθαζόνη, φουμαρική φορμοτερόλη και βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο σε περιεκτικότητα 100/6/12,5 μg/εισπνοή, (με 8 εισπνοές να αντιστοιχούν σε συνολική δόση 800/48/100 μg). Η σχετική συνολική συστηματική έκθεση αξιολογήθηκε χωρίς τη χρήση κατάποσης ενεργού άνθρακα λαμβάνοντας υπόψη τη δραστική ουσία που απορροφάται τόσο από τον πνεύμονα όσο και από τον γαστρεντερικό σωλήνα, ενώ η σχετική βιοδιαθεσιμότητα στον πνεύμονα

διερευνήθηκε χρησιμοποιώντας κατάποση ενεργού άνθρακα προκειμένου να αποκλειστεί η απορρόφηση της δραστικής ουσίας από τον γαστρεντερικό σωλήνα.

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη απορροφήθηκε ταχέως εμφανίζοντας μέγιστη τιμή στη συγκέντρωση πλάσματος στα 10 λεπτά μετά τη δόση τόσο για την κόνη για εισπνοή Trimbow όσο και για το διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση. Η χορήγηση της κόνεως για εισπνοή οδήγησε σε αυξημένη συνολική συστηματική έκθεση (1,2 φορές για τη C_{max} και 2,4 φορές για την AUC_{0-t}) και βιοδιαθεσιμότητα στον πνεύμονα (1,3 φορές για τη C_{max} και 2,5 φορές για την AUC_{0-t}) σε σύγκριση με το διάλυμα υπό πίεση. Η 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη σχηματίστηκε ταχέως εμφανίζοντας μέγιστη τιμή στη συγκέντρωση πλάσματος σε περίπου 15-30 λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Η χορήγηση της κόνεως για εισπνοή οδήγησε σε ελαφρώς χαμηλότερη συνολική συστηματική έκθεση σε σύγκριση με το διάλυμα υπό πίεση (-17% για τη C_{max} και -16% για την AUC_{0-t}) ενώ η βιοδιαθεσιμότητα στον πνεύμονα ήταν ισοδύναμη για την AUC_{0-t} αλλά ελαφρώς χαμηλότερη για τη C_{max} (-13%).

Η φορμοτερόλη απορροφήθηκε ταχέως εμφανίζοντας μέγιστη τιμή στη συγκέντρωση πλάσματος στα 10 λεπτά μετά τη δόση τόσο για την κόνη για εισπνοή όσο και για το διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση. Η χορήγηση της κόνεως για εισπνοή οδήγησε σε αυξημένη συνολική συστηματική έκθεση (1,6 φορές για τη C_{max} και 1,2 φορές για την AUC_{0-t}) και βιοδιαθεσιμότητα στον πνεύμονα (1,8 φορές για τη C_{max} και 1,9 φορές για την AUC_{0-t}) σε σύγκριση με το διάλυμα υπό πίεση.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου χαρακτηρίστηκε από ταχεία απορρόφηση με μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος στα 10 λεπτά μετά τη δόση τόσο για την κόνη για εισπνοή όσο και για το διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση. Η συνολική συστηματική έκθεση προέκυψε ισοδύναμη για την κόνη για εισπνοή σε σύγκριση με το διάλυμα υπό πίεση, αλλά ήταν 2,2 φορές υψηλότερη όταν αξιολογήθηκε ως μέγιστη συγκέντρωση. Η βιοδιαθεσιμότητα στον πνεύμονα ήταν υψηλότερη για την κόνη για εισπνοή, με αύξηση κατά 2,9 φορές στη C_{max} και αύξηση κατά 1,2 φορές στην AUC_{0-t} .

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 Trimbow 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 καταπινόμενης δόσης. Η βιοδιαθεσιμότητα της καταπινόμενης 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 μικρογραμμαρίων 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 μικρογραμμαρίων. 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 μικρογραμμαρίων 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 μικρογραμμαρίων), 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 γλυκοπυρρόνιου, 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 γλυκοπυρρόνιου 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 γλυκοπυρρόνιου *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 γλυκοπυρρόνιου.

Αποβολή

Η μέση ημίσεια ζωή αποβολής του γλυκοπυρρόνιου 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 γλυκοπυρρόνιου, 40% της δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα εντός 24 ωρών. Σε ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν επαναλαμβανόμενη χορήγηση εισπνεόμενου γλυκοπυρρόνιου 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 γλυκοπυρρόνιου. 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-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη) και στο καρδιαγγειακό σύστημα (πιθανώς σχετιζόμενες με τη β2-αδρενεργική δραστηριότητα της φορμοτερόλης και την αντιμυοσκελετική 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 σπλαγχνικών παραλλαγών· ενώ τοκολυτικές και αντιμυοσκελετικές επιδράσεις, που αποδίδονται στη β2-αδρενεργική δραστηριότητα της φορμοτερόλης και την αντιμυοσκελετική δραστηριότητα του γλυκοπυρρονίου, επηρέασαν κυοφορούντες αρουραίους στην όψιμη φάση της κύησης ή/και στην πρώιμη 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 αρουραίους 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 αρουραίους δεν υποδεικνύουν κλινικά σχετική ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική (μπορεί να περιέχει πρωτεΐνες γάλακτος)
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

21 μήνες.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της θήκης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 6 εβδομάδων και να φυλαχθεί σε ξηρό μέρος.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε τη συσκευή εισπνοής στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και αφαιρείτε από τη θήκη μόνο αμέσως πριν από την πρώτη χρήση.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η συσκευή εισπνοής είναι λευκή με γκρι καπάκι στο επιστόμιο και μετρητή εισπνοών. Αποτελείται από κύριο κέλυφος που φέρει παράθυρο με μετρητή του αριθμού εισπνοών που έχουν απομείνει και αναπόσπαστο καπάκι. Όταν ανοίγει το καπάκι, το οποίο κινητοποιεί επίσης τον μηχανισμό του μετρητή δόσεων, αποκαλύπτεται ένα επιστόμιο διαμέσω του οποίου εισπνέεται η κοινός.

Το κάτω κέλυφος και το επιστόμιο είναι κατασκευασμένα από ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρόλιο και το καπάκι είναι κατασκευασμένο από πολυπροπυλένιο.

Η συσκευή εισπνοής περιέχεται σε μια θερμικά σφραγισμένη προστατευτική θήκη από πολυαμίδιο/αλουμίνιο/πολυαιθυλένιο (PA/Al/PE) ή τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο/αλουμίνιο/πολυαιθυλένιο (PET/Al/PE).

Συσκευασίες:

Συσκευασία της 1 συσκευής εισπνοής που περιέχει 120 εισπνοές

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 240 εισπνοές (2 συσκευές εισπνοής 120 εισπνοών έκαστη).

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 360 εισπνοές (3 συσκευές εισπνοής 120 εισπνοών έκαστη).

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.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ιταλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1208/010

EU/1/17/1208/011

EU/1/17/1208/012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Μαρτίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11/2024

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