TRIMBOW® polvere 88/5/9 μg

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 88 microgrammi/5 microgrammi/9 microgrammi polvere per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 88 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 11 microgrammi di glicopirronio bromuro). Ogni dose preimpostata contiene 100 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 12,5 microgrammi di glicopirronio bromuro). Eccipiente con effetti noti: Ogni inalazione contiene 9,9 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

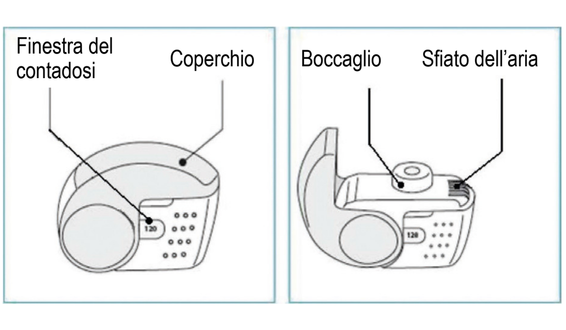
Polvere per inalazione. Polvere di colore da bianco a quasi bianco contenuta in un inalatore bianco (NEXThaler).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Terapia di mantenimento in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa per i quali l'associazione di un corticosteroide inalatorio e un beta2-agonista a lunga durata d'azione o l'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione non costituiscano un trattamento adeguato (per gli effetti sul controllo dei sintomi e la prevenzione delle riacutizzazioni, vedere paragrafo 5.1). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Posologia La dose raccomandata è di due inalazioni due volte al giorno. La dose massima è di due inalazioni due volte al giorno. Popolazioni particolari *Anziani*. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni). *Compromissione renale*. Trimbow può essere usato alla dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale da lieve (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] da ≥50 a <80 mL/min/1,73 m^2) a moderata (GFR da ≥30 a <50 mL/min/1,73 m^2). L'uso in pazienti con compromissione renale severa (GFR <30 mL/min/1,73 m^2) o nefropatia in stadio terminale (GFR <15 mL/min/1,73 m^2) con necessità di dialisi, specialmente se associata ad una riduzione significativa del peso corporeo, deve essere considerato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). *Compromissione epatica*. Non esistono dati specifici sull'uso di Trimbow in pazienti con compromissione epatica severa (classificata come di classe C di Child Pugh) e il medicinale deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). *Popolazione pediatrica*. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Trimbow nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni) per l'indicazione broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Modo di somministrazione. Per uso inalatorio. L'inalatore è attivato dal respiro. Per assicurare una somministrazione corretta del medicinale, un medico o un altro operatore sanitario deve mostrare al paziente come usare correttamente l'inalatore e verificare regolarmente che il paziente usi una tecnica inalatoria adeguata (vedere le "*Istruzioni per l'uso*" riportate di seguito). I pazienti devono essere istruiti a leggere con attenzione il foglio illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso in esso contenute. Dopo ogni inalazione, il paziente deve sciacquarsi la bocca, fare gargarismi con acqua senza ingerirla o lavarsi i denti (vedere paragrafo 4.4).

TRIMBOW® è indicato come terapia di mantenimento in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severaper i quali l'associazione di un corticosteroide inalatorio e un beta2-agonista a lunga durata d'azione o l'associazione di un beta2-agonista a lunga duratad'azione e un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione non costituiscano un trattamento adeguato.

Istruzioni per l'uso



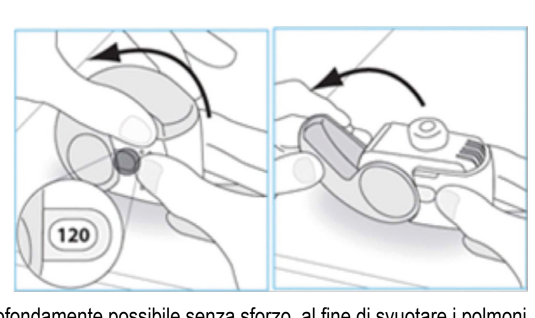
Informare il paziente quando utilizza un inalatore nuovo:

- Se la bustina non è sigillata o è danneggiata o se l'inalatore appare rotto o danneggiato, il paziente deve restituirlo al farmacista che glielo ha fornito e procurarsene uno nuovo.
- Il paziente deve annotare la data di apertura della bustina sull'etichetta della scatola.
- La finestra del contadosi deve indicare "120". Se il numero è inferiore a "120", il paziente deve restituire l'inalatore alla persona che glielo ha fornito e procurarsene uno nuovo.

Uso dell'inalatore:

Il paziente deve stare in piedi o seduto in posizione eretta quando inala dall'inalatore. È necessario seguire questi passaggi:

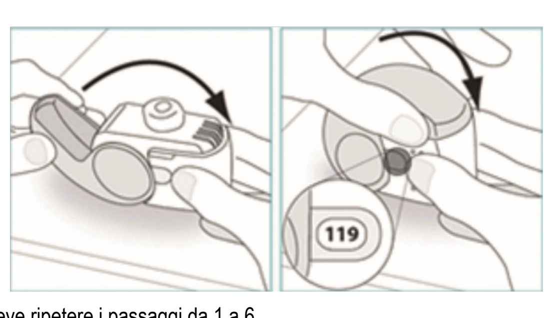
1. Il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale, controllare il numero di dosi (qualsiasi numero compreso tra "1" e "120" indica che restano delle dosi) e aprire completamente il coperchio.



2. Il paziente deve espirare lentamente e il più profondamente possibile senza sforzo, al fine di svuotare i polmoni.
3. Il paziente deve mettere le labbra intorno al boccaglio, senza coprire lo sfiato dell'aria o soffiarci dentro.
4. Il paziente deve inspirare con forza e profondamente attraverso la bocca. Potrebbe notare un sapore particolare o udire o avvertire un clic quando assume la dose.

2 inalazioni
2 volte al giorno

5. Il paziente deve quindi togliere l'inalatore dalla bocca, trattenere il respiro il più a lungo possibile senza sforzarsi (5-10 secondi) e quindi espirare lentamente. Il paziente non deve espirare nell'inalatore.
6. Dopo l'uso, il paziente deve rimettere l'inalatore in posizione verticale, chiudere completamente il coperchio e controllare il contadosi per assicurarsi che indichi una unità in meno.



7. Se deve assumere un'altra dose, il paziente deve ripetere i passaggi da 1 a 6.

NOTA: il numero di inalazioni indicato nella finestra dell'involucro non diminuisce chiudendo il coperchio se il paziente non ha inalato attraverso l'inalatore. Il paziente deve essere istruito ad aprire il coperchio dell'inalatore solo quando necessario. Nel caso in cui il paziente abbia aperto l'inalatore ma non abbia inalato, e il coperchio sia chiuso, la dose viene riportata nel serbatoio per la polvere all'interno dell'inalatore; la dose successiva potrà essere inalata in sicurezza. *Pulizia*. Non è normalmente necessario procedere a una pulizia regolare dell'inalatore. Il paziente può pulire l'inalatore dopo l'uso con un panno o un fazzoletto asciutto, ma non con acqua o altri liquidi.

4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Non destinato all'uso in situazioni acute. Questo medicinale non è indicato per il trattamento degli episodi acuti di broncospasmo o di un peggioramento acuto della malattia (cioè come terapia di emergenza). Ipersensibilità. Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità immediata dopo la somministrazione. Se si manifestano segni indicativi di una reazione allergica, in particolare angioedema (comprendente difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra e del viso), orticaria o eruzione cutanea, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e deve essere avviata una terapia alternativa. Broncospasmo paradosso. Dopo la somministrazione può manifestarsi un broncospasmo paradosso, con aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea. Questo fenomeno deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore inalatorio ad azione rapida (sintomatico). Il trattamento deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere visitato e, se necessario, deve essere avviata una terapia alternativa. Peggioramento della malattia. Si raccomanda di non interrompere improvvisamente il trattamento. Se il paziente ritiene che il trattamento sia inefficace, deve proseguire la terapia ma rivolgersi al medico. Un uso più frequente di broncodilatatori sintomatici indica un peggioramento della malattia di base e impone una nuova valutazione della terapia. Un improvviso o progressivo deterioramento dei sintomi è potenzialmente pericoloso per la vita e il paziente necessita di un controllo medico urgente. Effetti cardiovascolari. A causa della presenza di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e di un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione, Trimbow deve essere usato con cautela in pazienti affetti da aritmie cardiache, in particolare blocco atrioventricolare di terzo grado e tachiaritmie (battito cardiaco accelerato e/o irregolare, inclusa fibrillazione atriale), stenosi aortica sottovalvolare idiopatica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, cardiopatia severa (in particolare infarto miocardico acuto, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca congestizia), patologie vascolari occlusive (in particolare arteriosclerosi), ipertensione arteriosa e aneurisma. Usare cautela anche nel trattamento di pazienti con prolungamento noto o sospetto dell'intervallo QTc (QTc > 450 millisecondi negli uomini o > 470 millisecondi nelle donne), sia congenito, sia indotto da medicinali. I pazienti affetti dalle patologie cardiovascolari illustrate sopra sono stati esclusi dagli studi clinici condotti con Trimbow. Se è prevista un'anestesia con anestetici alogenati, bisogna assicurarsi che Trimbow non venga usato per almeno 12 ore prima dell'inizio dell'anestesia, perché esiste il rischio di aritmie cardiache. È necessaria cautela anche durante il trattamento di pazienti affetti da tireotossicosi, diabete mellito, feocromocitoma e ipokaliemia non trattata. Polmonite nei pazienti con BPCO. Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stato osservato in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi. Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori. I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO. I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO severa. Effetti sistemici dei corticosteroidi. Con qualsiasi corticosteroide inalatorio possono manifestarsi effetti sistemici, in particolare in caso di dosi elevate prescritte per periodi prolungati. La dose giornaliera di Trimbow corrisponde a una dose media di corticosteroidi inalatori; inoltre, tali effetti sono molto meno probabili che in caso di somministrazione di corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici comprendono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita, riduzione della densità minerale ossea e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali comprendenti iperattività psicomotoria, disturbo del sonno, ansia, depressione o aggressione (in particolare nei bambini). È quindi importante che il paziente venga controllato a intervalli regolari. Trimbow deve essere somministrato con prudenza nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e nei pazienti con infezioni micotiche e virali delle vie respiratorie. Ipokaliemia. La terapia con beta2-agonisti può indurre un'ipokaliemia potenzialmente grave, da cui possono derivare effetti avversi cardiovascolari. Si raccomanda particolare cautela nei pazienti affetti da malattia severa, perché questo effetto può essere potenziato dall'ipossia. L'ipokaliemia può essere potenziata anche da un trattamento concomitante con altri medicinali in grado di indurre ipokaliemia, come i derivati xantinici, gli steroidi e i diuretici (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda cautela anche qualora si utilizzino diversi broncodilatatori sintomatici. In queste situazioni si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di potassio. Iperglicemia. L'inalazione di formoterolo può far aumentare i livelli glicemici. Pertanto, nei pazienti diabetici, la glicemia deve essere monitorata durante il trattamento come previsto dalle linee guida approvate. Effetto anticolinergico. Glicopirronio deve essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, iperplasia prostatica o ritenzione urinaria. I pazienti devono essere informati in merito ai segni e sintomi del glaucoma acuto ad angolo chiuso e istruiti a interrompere il trattamento e a rivolgersi immediatamente al medico qualora si manifesti uno qualsiasi di questi segni e sintomi. Inoltre, a causa dell'effetto anticolinergico di glicopirronio, la co-somministrazione a lungo termine con altri medicinali contenenti anticolinergici non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Pazienti con compromissione renale severa. Nei pazienti con compromissione renale severa, compresi quelli con nefropatia in stadio terminale che richiede la dialisi, in particolare se associata a una riduzione significativa del peso corporeo, Trimbow deve essere usato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere monitorati in merito a potenziali reazioni avverse. Pazienti con compromissione epatica severa. Nei pazienti con compromissione epatica severa, Trimbow deve essere usato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere monitorati in merito a potenziali reazioni avverse. Prevenzione delle infezioni orofaringee. Per ridurre il rischio di infezioni orofaringee da Candida, i pazienti vanno istruiti a sciacquarsi la bocca, fare gargarismi con acqua senza deglutirla o lavarsi i denti dopo l'inalazione della dose prescritta. Disturbi visivi. Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici. Contenuto di lattosio. Questo medicinale contiene lattosio. Il lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte, che possono causare reazioni allergiche. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** Interazioni farmacocinetiche. Poiché glicopirronio viene eliminato principalmente per via renale, sono possibili interazioni con medicinali che hanno effetti sui meccanismi di escrezione renale (vedere paragrafo 5.2). L'effetto dell'inibizione del trasporto dei cationi organici (con cimetidina utilizzata come inibitore sonda dei trasportatori OCT2 e MATE1) nei reni sulla disposizione di glicopirronio inalatorio, ha evidenziato un aumento limitato, pari al 16%, della sua esposizione sistemica totale (AUC_{0-t}) e una lieve riduzione della clearance renale, pari al 20%, a seguito della co-somministrazione di cimetidina. Beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo del CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale, le interazioni sono improbabili; tuttavia, poiché non può essere esclusa la possibilità di effetti sistemici con l'utilizzo concomitante di inibitori forti del CYP3A (ad esempio ritonavir, cobicistat) si raccomanda di prestare attenzione e di monitorare adeguatamente l'uso di tali medicinali. Interazioni farmacodinamiche. *Correlate a formoterolo*. Non devono essere utilizzati i beta-bloccanti non cardioselettivi (compresi i colliri) nei pazienti trattati con formoterolo inalatorio. Se vengono somministrati per motivi impellenti, l'effetto di formoterolo verrà ridotto o annullato. L'uso concomitante di altri medicinali beta-adrenergici può avere effetti additivi; pertanto, è necessaria cautela quando altri medicinali beta-adrenergici sono prescritti in concomitanza con formoterolo. Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, antistaminici, inibitori delle monoaminossidasi, antidepressivi triciclici e fenotiazine può prolungare l'intervallo QT e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcol possono alterare la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta2agonisti. Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminossidasi, inclusi medicinali con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, può accelerare le reazioni ipertensive. C'è un elevato rischio di aritmie in pazienti sottoposti simultaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati. Il trattamento concomitante con derivati xantinici, steroidi o diuretici può potenziare un possibile effetto ipokaliemico dei beta2-agonisti (vedere paragrafo 4.4). L'ipokaliemia può aumentare la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici. *Correlate a glicopirronio*. La co-somministrazione a lungo termine di Trimbow con altri medicinali contenenti anticolinergici non è stata studiata e pertanto non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.** Gravidanza. I dati relativi all'uso di Trimbow in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). È noto che i glucocorticoidi hanno effetti nelle fasi precoci della gravidanza, mentre i beta2-agonisti come formoterolo hanno effetti tocolitici. Pertanto, a scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Trimbow durante la gravidanza e il travaglio. Trimbow deve essere usato durante la gravidanza soltanto se i benefici attesi per la paziente superano il potenziale rischio per il feto. I lattanti e i neonati delle donne che ricevono dosi considerevoli devono essere tenuti sotto osservazione in merito alla soppressione surrenalica. Allattamento. Non esistono dati clinici rilevanti sull'uso di Trimbow durante l'allattamento negli esseri umani. I glucocorticoidi sono escreti nel latte materno. È ragionevole presumere che anche beclometasone dipropionato e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non è noto se formoterolo o glicopirronio (e i loro metaboliti) siano escreti nel latte materno, ma sono stati riscontrati nel latte di animali in allattamento. Gli anticolinergici come glicopirronio potrebbero inibire la lattazione. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Trimbow tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. Fertilità. Con Trimbow non sono stati condotti studi specifici relativi alla sicurezza per la fertilità umana. Gli studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**. Trimbow non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati**. Riassunto del profilo di sicurezza. In uno studio della durata di 4 settimane, il profilo di sicurezza di Trimbow polvere per inalazione è risultato simile a quello osservato per Trimbow soluzione pressurizzata. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente in pazienti affetti da BPCO o asma con Trimbow soluzione pressurizzata sono, rispettivamente, disfonia (0,3% e 1,5%) e candidiasi orale (0,8% e 0,3%), che sono normalmente associate ai corticosteroidi inalatori, spasmi muscolari (0,4% e 0,2%) attribuibili al beta2-agonista a lunga durata d'azione, e bocca secca (0,4% e 0,5%), un tipico effetto anticolinergico. Analogamente, è stata segnalata bocca secca in 2 pazienti (0,6%) trattati con Trimbow polvere per inalazione. Nei pazienti asmatici, le reazioni avverse tendono a concentrarsi nei primi 3 mesi successivi all'inizio della terapia e diventano meno frequenti con l'uso a lungo termine (dopo 6 mesi di trattamento). Tabella delle reazioni avverse. Di seguito sono riportate le reazioni avverse associate a beclometasone dipropionato/ formoterolo/glicopirronio verificatesi durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing, e le reazioni avverse riferite per i singoli componenti in commercio, elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e in ordine di frequenza.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Polmonite (in pazienti con BPCO), faringite, candidiasi orale, infezione delle vie urinarie[1], rinofaringite[1]	Comune
	Influenza[1], infezione micotica della bocca, candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, (oro)faringite micotica, sinusite[1], rinite[1], gastroenterite[1], candidiasi vulvovaginale[1]	Non comune
	Infezione micotica delle vie respiratorie inferiori	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Granulocitopenia[1]	Non comune
	Trombocitopenia[1]	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Dermatite allergica[1]	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità comprendenti eritema, edema delle labbra, edema della faccia, edema oculare e edema della faringe	Raro
Patologie endocrine	Soppressione surrenalica[1]	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia, iperglicemia	Non comune
	Appetito ridotto	Raro
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza[1]	Non comune
	Iperattività psicomotoria[1], disturbo del sonno[1], ansia, depressione[1], aggressione[1], comportamento anormale (prevalentemente nei bambini)[1]	Frequenza non nota
	Insonnia	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Tremore, capogiro, disgeusia[1], ipoestesia[1]	Non comune
	Ipersonnia	Raro
Patologie dell'occhio	Visione, offuscata[1] (vedere anche il paragrafo 4.4)	Frequenza non nota
	Glaucoma[1], cataratta[1]	Molto raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otosalpingite[1]	Non comune
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale, QT dell'elettrocardiogramma prolungato, tachicardia, tachiaritmia[1], palpitazioni	Non comune
	Angina pectoris (stabile[1] e instabile), extrasistoli (ventricolari[1] e sopraventricolari), ritmo nodale, bradicardia sinusale	Raro
Patologie vascolari	Iperemia[1], rossore[1], ipertensione	Non comune
	Stravaso di sangue	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia	Comune
	Crisi asmatica[1], tosse, tosse produttiva[1], irritazione della gola, epistassi[1], eritema della faringe	Non comune
	Broncospasmo paradosso[1], esacerbazione dell'asma, dolore orofaringeo, infiammazione faringea, gola secca	Raro
	Dispnea[1]	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea[1], bocca secca, disfagia[1], nausea, dispepsia[1], sensazione di bruciore alle labbra[1], carie dentaria[1], stomatite (aftosa)	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea[1], orticaria, prurito, iperidrosi[1]	Non comune
	Angioedema[1]	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, mialgia, dolore agli arti[1], dolore toracico muscoloscheletrico[1]	Non comune
	Ritardo della crescita[1]	Molto raro
Patologie renali e urinarie	Disuria, ritenzione urinaria, nefrite[1]	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento[1]	Non comune
	Astenia	Raro
	Edema periferico[1]	Molto raro
Esami diagnostici	Proteina C-reattiva aumentata[1], conta delle piastrine aumentata[1], acidi grassi liberi aumentati[1], insulina ematica aumentata[1], corpi chetonici ematici aumentati[1], cortisolo diminuito[1]	Non comune
	Pressione arteriosa aumentata[1], pressione arteriosa ridotta[1]	Raro
	Densità ossea ridotta[1]	Molto raro

[1] Reazioni avverse segnalate nell'RCP di almeno uno dei singoli componenti, ma non osservate come reazioni avverse nello sviluppo clinico di Trimbow

Tra le reazioni avverse osservate, le seguenti sono tipicamente associate a: *Beclometasone dipropionato*. Polmonite, infezioni micotiche orali, infezione micotica delle vie respiratorie inferiori, disfonia, irritazione della gola, iperglicemia, disturbi psichiatrici, cortisolo diminuito, visione offuscata. *Formoterolo*. Ipokaliemia, iperglicemia, tremore, palpitazioni, spasmi muscolari, QT dell'elettrocardiogramma prolungato, pressione arteriosa aumentata, pressione arteriosa ridotta, fibrillazione atriale, tachicardia, tachiaritmia, angina pectoris (stabile e instabile), extrasistoli ventricolari, ritmo nodale. *Glicopirronio*. Glaucoma, fibrillazione atriale, tachicardia, palpitazioni, bocca secca, carie dentaria, disuria, ritenzione urinaria, infezione delle vie urinarie. *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. **4.9 Sovradosaggio**. Il sovradosaggio di Trimbow può indurre segni e sintomi dovuti alle azioni farmacologiche dei singoli componenti, compresi quelli osservati in caso di sovradosaggio di altri beta2-agonisti o anticolinergici, e compatibili con i noti effetti di classe dei corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.4). In caso di sovradosaggio, i sintomi del paziente devono essere trattati con misure di supporto e, se necessario, con un monitoraggio adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le malattie ostruttive delle vie aeree, adrenergici in combinazione con anticolinergici, incluse le combinazioni triple con corticosteroidi. Codice ATC: R03AL09. Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici Trimbow contiene beclometasone dipropionato, formoterolo e glicopirronio (BDP/FF/G) in una formulazione in polvere anidra da cui deriva un aerosol extrafine con particelle extrafini e codeposizione dei tre componenti. Le particelle aerosol di Trimbow sono in media molto più piccole delle particelle erogate con formulazioni non extrafini. Per beclometasone dipropionato, ciò determina un effetto più marcato rispetto a quello delle formulazioni con distribuzione non extrafine delle dimensioni delle particelle (100 microgrammi di beclometasone dipropionato extrafine in Trimbow equivalgono a 250 microgrammi di beclometasone dipropionato in formulazione non extrafine). *Beclometasone dipropionato*. Beclometasone dipropionato somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di attività antiinfiammatoria tipica dei glucocorticoidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiamente usati per sopprimere l'infiammazione nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree. La loro azione è mediata dal legame ai recettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente aumento della trascrizione di geni codificanti proteine antinfiammatorie. *Formoterolo*. Formoterolo è un agonista selettivo beta-2adrenergico che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale in pazienti con ostruzioni reversibili delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge rapidamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalazione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose. *Glicopirronio*. Glicopirronio è un antagonista ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore muscarinico (anticolinergico) usato per via inalatoria come trattamento broncodilatatore. Glicopirronio agisce tramite il blocco dell'azione broncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari lisce delle vie aeree, e quindi dilata le vie aeree. Glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta affinità dei recettori muscarinici, con selettività maggiore di oltre 4 volte nei confronti dei recettori M3 umani rispetto al recettore M2 umano, come è stato dimostrato. Efficacia e sicurezza clinica. *Trimbow polvere per inalazione*. Il programma di sviluppo di Trimbow polvere per inalazione è stato condotto con BDP/FF/G 88/5/9 e comprendeva uno studio di non inferiorità di 4 settimane. Lo studio TRI-D è stato uno studio crossover a 3 periodi multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, *double-dummy*, con controllo attivo, che ha confrontato 3 periodi di trattamento di 4 settimane ciascuno con BDP/FF/G polvere per inalazione, BDP/FF/G soluzione pressurizzata per inalazione o una combinazione a dose fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo 100/6 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione, ciascuno somministrato in 2 inalazioni due volte al giorno, separate da periodi di washout di 2 settimane in pazienti con BPCO stabile, da moderata a severa. Gli endpoint co-primari di efficacia erano la variazione rispetto al basale del valore di volume espiratorio massimo in 1 secondo (FEV_1) AUC_{0-12h} normalizzato per il tempo e di *trough* FEV_1 dopo 24 ore il giorno 28. *Effetti sulla funzione polmonare*. Sono stati randomizzati 366 pazienti. La non inferiorità di BDP/FF/G polvere per inalazione rispetto a BDP/FF/G soluzione pressurizzata per inalazione è stata dimostrata per entrambi gli endpoint co-primari, con i limiti inferiori dell'intervallo di confidenza delle differenze medie aggiustate al di sopra della soglia di non inferiorità di -50 mL; le differenze medie aggiustate (IC 95%) erano -20 mL (-35; -6) per FEV_1 AUC_{0-12h} e 3 mL (-15; 20) per trough FEV_1 dopo 24 ore il giorno 28. Sia BDP/FF/G polvere per inalazione sia BDP/FF/G soluzione pressurizzata per inalazione hanno migliorato significativamente il valore di FEV_1 AUC_{0-12h} rispetto alla combinazione a dose fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo soluzione pressurizzata per inalazione, rispettivamente di 85 mL (IC 95%: 70; 99) e di 105 mL (IC 95%; 90; 120) (p < 0,001 per entrambi). *Flusso inspiratorio*. È stato condotto uno studio in aperto con placebo per verificare che il flusso inspiratorio che può essere generato attraverso l'inalatore non è influenzato dall'età, dalla malattia e dalla severità della malattia del paziente e quindi che è possibile ottenere in tutti i pazienti l'attivazione e l'erogazione dei principi attivi dal dispositivo. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti di ogni gruppo di età e di malattia in grado di attivare l'inalatore. Hanno partecipato allo studio 89 pazienti, di età compresa tra 5 e 84 anni, inclusi pazienti con asma moderato e severo (FEV_1 previsto > 60% e ≤ 60%, rispettivamente) e pazienti con BPCO moderata e severa (FEV_1 previsto ≥ 50 e < 50%, rispettivamente). Tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, dalla malattia e dalla severità della malattia, sono stati in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente ad attivare l'inalatore. In un altro studio in aperto con placebo, pazienti con BPCO da lieve a severa, indipendentemente dalla loro limitazione funzionale, sono stati in grado di attivare e di usare efficacemente l'inalatore. *Trimbow soluzione pressurizzata*. Il programma di sviluppo di Trimbow soluzione pressurizzata nella BPCO è stato condotto con BDP/FF/G 87/5/9 e comprendeva due studi di 52 settimane con controllo attivo. Nello studio TRILOGY, BDP/FF/G è stato confrontato con una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo 100/6 microgrammi, due inalazioni due volte al giorno (1.368 pazienti randomizzati). Nello studio TRINITY, BDP/FF/G è stato confrontato con tiotropio 18 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno; inoltre, gli effetti sono stati valutati rispetto a una tripla associazione estemporanea composta da una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo 100/6 microgrammi (corrispondente a una dose erogata di 84,6/5,0 microgrammi), due inalazioni due volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno (2.691 pazienti randomizzati). Lo studio TRIBUTE ha confrontato BDP/FF/G con una associazione fissa di indacaterolo/ glicopirronio 85/43 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno (1.532 pazienti randomizzati). *Riduzione delle esacerbazioni della BPCO*. BDP/FF/G ha ridotto la percentuale di esacerbazioni moderate o severe nelle 52 settimane del 23% in confronto a una combinazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo (percentuale: 0,41 contro 0,53 eventi per paziente/anno; p = 0,005), del 20% in confronto a tiotropio (percentuale: 0,46 contro 0,57 eventi per paziente/anno; p = 0,003) e del 15% in confronto a una combinazione fissa di indacaterolo e glicopirronio (percentuale: 0,50 contro 0,59 eventi per paziente/anno; p = 0,043). Non sono state osservate differenze nel confronto tra BDP/FF/G e la tripla associazione estemporanea composta da una combinazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo più tiotropio (percentuale di esacerbazioni moderate o severe: 0,46 contro 0,45 eventi per paziente/anno). *Effetti sulla funzione polmonare*. In confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo, BDP/FF/G ha migliorato il FEV_1 pre-dose di 71 mL dopo 28 giorni, di 81 mL dopo 26 settimane di trattamento e di 63 mL dopo 52 settimane di trattamento. In confronto a tiotropio, BDP/FF/G ha migliorato il FEV_1 pre-dose di 51 mL dopo 26 settimane di trattamento e di 61 mL dopo 52 settimane di trattamento. Questi miglioramenti erano statisticamente significativi (p <0,001). In confronto a una associazione fissa di indacaterolo e glicopirronio, BDP/FF/G ha migliorato il FEV_1 medio pre-dose di 22 mL (p=0,018) nel periodo di trattamento di 52 settimane. Miglioramenti simili, sebbene statisticamente non significativi, sono stati osservati alle settimane 26 e 52. Non sono state osservate differenze nel confronto tra BDP/FF/G e la tripla associazione estemporanea composta da una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo più tiotropio (differenza di 3 mL del FEV_1 pre-dose dopo 52 settimane di trattamento). *Effetti sui sintomi*. BDP/FF/G era superiore in misura statisticamente significativa in confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo, in confronto a tiotropio e in confronto a una associazione fissa di indacaterolo e glicopirronio in termini di miglioramento della qualità di vita (misurata tramite il punteggio totale nel *Saint George Respiratory Questionnaire* – SGRQ). Popolazione pediatrica. L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trimbow in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche**. Trimbow - associazione fissa. La farmacocinetica di beclometasone dipropionato (e del suo metabolita attivo beclometasone 17-monopropionato), formoterolo e glicopirronio bromuro è stata studiata in uno studio di farmacocinetica condotto su soggetti sani confrontando Trimbow polvere per inalazione con la formulazione in soluzione pressurizzata, che erogano entrambi beclometasone dipropionato, formoterolo fumarato e glicopirronio bromuro al dosaggio di 100/6/12,5 μg/inalazione (8 inalazioni corrispondono a una dose totale di 800/48/100 μg). L'esposizione sistemica totale relativa è stata valutata senza usare l'ingestione di carbone vegetale attivo per tenere conto del principio attivo assorbito sia dal polmone sia dal tratto gastrointestinale, mentre la biodisponibilità polmonare relativa è stata studiata usando l'ingestione di carbone vegetale attivo per escludere l'assorbimento del principio attivo dal tratto gastrointestinale. Beclometasone dipropionato è stato rapidamente assorbito mostrando un picco della concentrazione plasmatica 10 min post-dose sia per Trimbow polvere per inalazione sia per Trimbow soluzione pressurizzata per inalazione. La somministrazione della polvere per inalazione ha determinato un aumento dell'esposizione sistemica totale (1,2 volte per la C_{max} e 2,4 volte per l'AUC_{0-t}) e della biodisponibilità polmonare (1,3 volte per la C_{max} e 2,5 volte per l'AUC_{0-t}) in confronto alla soluzione pressurizzata. Beclometasone 17-monopropionato si è formato rapidamente mostrando un picco di concentrazione plasmatica circa 15-30 min dopo la somministrazione del medicinale. La somministrazione della polvere per inalazione ha determinato un'esposizione sistemica totale leggermente inferiore rispetto alla soluzione pressurizzata (-17% per la C_{max} e -16% per l'AUC_{0-t}) mentre la biodisponibilità polmonare è stata equivalente per l'AUC_{0-t} e leggermente inferiore per la C_{max} (-13%). Formoterolo è stato rapidamente assorbito mostrando un picco di concentrazione plasmatica 10 min post-dose sia per la polvere per inalazione sia per la soluzione pressurizzata per inalazione. La somministrazione della polvere per inalazione ha determinato un aumento dell'esposizione sistemica totale (1,6 volte per la C_{max} e 1,2 volte per l'AUC_{0-t}) e della biodisponibilità polmonare (1,8 volte per la C_{max} e 1,9 volte per l'AUC_{0-t}) in confronto alla soluzione pressurizzata. Il profilo farmacocinetico di glicopirronio bromuro è stato caratterizzato da un rapido assorbimento con il raggiungimento della concentrazione plasmatica di picco 10 min post-dose sia per la polvere per inalazione sia per la soluzione pressurizzata per inalazione. L'esposizione sistemica totale è risultata equivalente per la polvere per inalazione e per la soluzione pressurizzata ma è stata 2,2 volte superiore quando valutata alla concentrazione massima. La biodisponibilità polmonare è stata superiore per la polvere per inalazione, con un aumento di 2,9 volte della C_{max} e di 1,2 volte dell'AUC_{0-t}. *Effetti della compromissione renale*. L'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) a beclometasone dipropionato, al suo metabolita beclometasone 17-monopropionato e a formoterolo non è risultata alterata in caso di compromissione renale da lieve a severa. Per glicopirronio non sono state osservate alterazioni nei soggetti con compromissione renale lieve e moderata. Tuttavia, è stato osservato un aumento fino a 2,5 volte dell'esposizione sistemica totale nei soggetti con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 30 mL/min/1,73 m^2), dovuto a una riduzione significativa della quantità escreta nelle urine (riduzione del 90% circa della clearance renale di glicopirronio). Le simulazioni effettuate con un modello farmacocinetico hanno mostrato che, anche quando le covariate avevano valori estremi (peso corporeo inferiore a 40 kg e contemporaneamente velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 27 mL/min/1,73 m^2), l'esposizione ai principi attivi di Trimbow rimane approssimativamente 2,5 volte superiore rispetto all'esposizione in un paziente tipico con valori mediani delle covariate. Beclometasone dipropionato. Beclometasone dipropionato è un profarmaco a bassa affinità di legame con il recettore dei glucocorticoidi e viene idrolizzato da enzimi esterasici al metabolita attivo beclometasone 17-monopropionato, dotato di una maggiore attività antinfiammatoria topica rispetto al profarmaco beclometasone dipropionato. *Assorbimento, distribuzione e biotrasformazione*. Beclometasone dipropionato inalatorio è rapidamente assorbito dai polmoni; prima dell'assorbimento, viene ampiamente convertito in beclometasone 17-monopropionato da parte di enzimi esterasici presenti nella maggior parte dei tessuti. La disponibilità sistemica del metabolita attivo deriva dall'assorbimento polmonare (36%) e da quello gastrointestinale della dose ingerita. La biodisponibilità di beclometasone dipropionato ingerito è trascurabile; tuttavia, la conversione presistemica in beclometasone 17-monopropionato fa sì che il 41% della dose sia assorbito sotto forma di metabolita attivo. Vi è un incremento pressoché lineare dell'esposizione sistemica con l'aumento della dose inalata. La biodisponibilità assoluta dopo inalazione è, rispettivamente, del 2% e 62% circa della dose nominale per beclometasone dipropionato immodificato e beclometasone 17-monopropionato. Dopo somministrazione endovenosa, la disposizione di beclometasone dipropionato e del metabolita attivo è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (rispettivamente 150 e 120 L/h), con un basso volume di distribuzione allo stato stazionario per beclometasone dipropionato (20 L) e una più ampia distribuzione tissutale per il metabolita attivo (424 L). Il legame con le proteine plasmatiche è moderatamente elevato. *Eliminazione*. L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione di beclometasone dipropionato e avviene prevalentemente sotto forma di metaboliti polari. L'escrezione renale di beclometasone dipropionato e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'emivita di eliminazione terminale è, rispettivamente, di 0,5 ore e 2,7 ore per beclometasone dipropionato e beclometasone 17-monopropionato. *Pazienti con compromissione epatica*. La farmacocinetica di beclometasone dipropionato in pazienti con compromissione epatica non è stata studiata ma, dal momento che beclometasone dipropionato è metabolizzato molto rapidamente dagli enzimi esterasici presenti nel liquido intestinale, nel siero, nei polmoni e nel fegato, con formazione dei prodotti più polari quali beclometasone 21-monopropionato, beclometasone 17-monopropionato e beclometasone, non si ritiene che la compromissione epatica modifichi la farmacocinetica e il profilo di sicurezza di beclometasone dipropionato. Formoterolo. *Assorbimento e distribuzione*. Dopo inalazione, formoterolo è assorbito sia attraverso i polmoni, sia attraverso il tratto gastrointestinale. La frazione della dose inalata che viene ingerita dopo somministrazione con un inalatore predosato può essere compresa tra il 60% e il 90%. Almeno il 65% della frazione ingerita è assorbito attraverso il tratto gastrointestinale. Il picco della concentrazione plasmatica della sostanza attiva immodificata è raggiunto entro 0,5-1 ora dopo somministrazione orale. Il legame di formoterolo con le proteine plasmatiche è del 61-64% e il 34% è legato all'albumina. Non è stata osservata una saturazione del legame nell'intervallo di concentrazione raggiunto con dosi terapeutiche. L'emivita di eliminazione misurata dopo somministrazione orale è di 2-3 ore. L'assorbimento di formoterolo è lineare dopo l'inalazione di dosi da 12 a 96 microgrammi di formoterolo. *Biotrasformazione*. Formoterolo è ampiamente metabolizzato e la via metabolica principale prevede la coniugazione diretta in corrispondenza del gruppo fenolico idrossilico. Il coniugato con acido glucuronico è inattivo. La seconda via metabolica principale prevede la O-demetilazione seguita da coniugazione in corrispondenza del gruppo fenolico 2'-idrossilico. Gli isoenzimi CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 del citocromo P450 sono coinvolti nella O-demetilazione di formoterolo. Il fegato sembra essere la sede metabolica principale. Formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 a concentrazioni rilevanti dal punto vista terapeutico. *Eliminazione*. L'escrezione urinaria cumulativa di formoterolo dopo inalazione singola con un inalatore a polvere secca è aumentata in modo lineare con dosi da 12 a 96 microgrammi. In media, rispettivamente l'8% e il 25% della dose è stato escreto sotto forma di formoterolo immodificato e totale. In base alle concentrazioni plasmatiche misurate dopo inalazione di una dose singola di 120 microgrammi da parte di 12 soggetti sani, l'emivita di eliminazione terminale media è stata di 10 ore. Gli enantiomeri (R,R) e (S,S) costituivano, rispettivamente, il 40% e il 60% circa del principio attivo immodificato escreto nelle urine. La percentuale relativa dei due enantiomeri è rimasta costante nell'intervallo di dose studiato e non vi è stata alcuna evidenza di un accumulo relativo di un enantiomero rispetto all'altro dopo somministrazioni ripetute. Dopo somministrazione orale (40-80 microgrammi), il 6%-10% della dose è stato recuperato nelle urine di soggetti sani sotto forma di sostanza attiva immodificata; fino all'8% della dose è stato recuperato sotto forma di glucuronide. Un totale del 67% di una dose orale di formoterolo è escreto nelle urine (prevalentemente sotto forma di metaboliti) e la parte rimanente è escreta nelle feci. La clearance renale di formoterolo è di 150 mL/min. *Pazienti con compromissione epatica*. La farmacocinetica di formoterolo non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica; tuttavia, poiché formoterolo è eliminato prevalentemente tramite metabolismo epatico, si prevede un aumento dell'esposizione nei pazienti con compromissione epatica severa. Glicopirronio. *Assorbimento e distribuzione*. Glicopirronio ha una struttura ad ammonio quaternario che ne limita il passaggio attraverso le membrane biologiche e determina un assorbimento gastrointestinale lento, variabile e incompleto. Dopo inalazione di glicopirronio, la biodisponibilità polmonare è stata del 10,5% (con ingestione di carbone vegetale attivo) mentre la biodisponibilità assoluta è stata del 12,8% (senza ingestione di carbone vegetale attivo): questo conferma il limitato assorbimento gastrointestinale e indica che più dell'80% dell'esposizione sistemica a glicopirronio è dovuto all'assorbimento polmonare. Dopo inalazione ripetuta, due volte al giorno, di dosi comprese tra 12,5 e 50 microgrammi tramite inalatore predosato pressurizzato da parte di pazienti affetti da BPCO, glicopirronio ha presentato una farmacocinetica lineare con scarso accumulo sistemico allo stato stazionario (rapporto di accumulo mediano 2,2-2,5). Il volume di distribuzione apparente (V_z) di glicopirronio inalatorio era aumentato in confronto all'infusione endovenosa (6.420 L contro 323 L), il che rispecchia l'eliminazione più lenta dopo inalazione. *Biotrasformazione*. Il pattern metabolico di glicopirronio in vitro (microsomi epatici ed epatociti umani, di cane, ratto, topo e coniglio) era simile nelle varie specie e la reazione metabolica principale era l'idrossilazione in corrispondenza dell'anello fenile o ciclopentile. È stato mostrato che il CYP2D6 è l'unico enzima responsabile del metabolismo di glicopirronio. *Eliminazione*. L'emivita di eliminazione media di glicopirronio in volontari sani era di circa 6 ore dopo iniezione endovenosa, mentre dopo inalazione in pazienti affetti da BPCO era compresa tra 5 e 12 ore allo stato stazionario. Dopo una singola iniezione endovenosa di glicopirronio, il 40% della dose è stato escreto nelle urine entro 24 ore. Nei pazienti con BPCO che ricevevano somministrazioni ripetute due volte al giorno di glicopirronio inalatorio, la frazione di dose escreta nelle urine era compresa tra il 13,0% e il 14,5% allo stato stazionario. La clearance renale media era simile nell'intervallo delle dosi analizzate e dopo inalazione singola e ripetuta (intervallo 281-396 mL/min). **5.3 Dati preclinici di sicurezza**. Sicurezza farmacologica. In uno studio di inalazione con telemetria nel cane, il sistema cardiovascolare ha rappresentato il sistema bersaglio principale per gli effetti acuti di Trimbow (aumento della frequenza cardiaca, riduzione della pressione arteriosa, alterazioni dell'ECG a dosi elevate), effetti probabilmente associati soprattutto all'attività beta2-adrenergica di formoterolo e all'attività antimuscarinica di glicopirronio. Non ci sono state evidenze di effetti sovradditivi della associazione tripla in confronto ai singoli componenti. Tossicità a dosi ripetute. In studi di inalazione a dosi ripetute condotti con Trimbow nel ratto e nel cane per una durata massima di 13 settimane, le alterazioni principali erano associate a effetti sul sistema immunitario (probabilmente dovuti agli effetti corticosteroidi sistemici di beclometasone dipropionato e del suo metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato) e sul sistema cardiovascolare (probabilmente dovuti all'attività beta2-adrenergica di formoterolo e all'attività antimuscarinica di glicopirronio). Il profilo tossicologico della associazione tripla rispecchiava quello dei singoli componenti attivi, senza un aumento rilevante della tossicità e senza riscontri inattesi. Tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Beclometasone dipropionato/beclometasone-17-monopropionato sono stati considerati responsabili di effetti di tossicità della riproduzione nel ratto, come riduzione della percentuale di concepimenti, dell'indice di fertilità, dei parametri dello sviluppo embrionale precoce (perdita dell'impianto), del ritardo dell'ossificazione e di un'aumentata incidenza di alterazioni viscerali; gli effetti tocolitici e antimuscarinici attribuiti all'attività beta2-adrenergica di formoterolo e all'attività antimuscarinica di glicopirronio riguardavano ratti in gravidanza nelle fasi tardive della gestazione e/o nelle fasi precoci dell'allattamento, con conseguente perdita della prole. Genotossicità. La genotossicità di Trimbow non è stata determinata, ma i singoli componenti attivi non presentavano attività genotossica nei test convenzionali. Cancerogenicità. Con Trimbow non sono stati condotti studi di cancerogenesi. Tuttavia, in uno studio di cancerogenesi per inalazione di 104 settimane nel ratto e in uno studio di cancerogenesi orale di 26 settimane in topi transgenici Tg-rasH2, glicopirronio bromuro non presentava alcun potenziale cancerogeno e i dati pubblicati sugli studi a lungo termine condotti con beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato nel ratto non indicano alcun potenziale cancerogeno clinicamente rilevante.

In pazienti con BPCO stabile, da moderata a severa, TRIMBOW® polvere ha migliorato significativamente il valore di FEV_1 AUC_{01-12h} rispetto alla combinazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo soluzione pressurizzata per inalazione di 85 mL (IC 95%: 70; 99).

Il flusso inspiratorio che può essere generato attraverso l'inalatore NEXThaler non è influenzato dall'età, dalla malattia e dalla severità della malattia del paziente.

TRIMBOW® ha ridotto la percentuale di esacerbazioni moderate o severe in 52 settimane del 23% in confronto a una combinazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo, del 20% in confronto a tiotropio e del 15% in confronto a una combinazione fissa di indacaterolo e glicopirronio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. Lattosio monoidrato (può contenere proteine del latte). Magnesio stearato. **6.2 Incompatibilità**. Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 21 mesi. Dopo la prima apertura della bustina, il medicinale deve essere usato entro 6 settimane e conservato in un luogo asciutto. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare l'inalatore nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e toglierlo dalla bustina protettiva solo immediatamente prima del primo utilizzo. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** L'inalatore è di colore bianco ed è dotato di un coperchio del boccaglio grigio e di un contatore per le inalazioni. È costituito da un corpo esterno munito di una finestra che indica il numero di dosi rimaste e dotato di un cappuccio integrato. All'apertura del cappuccio, che avvia anche il meccanismo di conteggio della dose, si può notare un boccaglio attraverso il quale viene inalato il farmaco. Il corpo esterno del dispositivo e il boccaglio sono in acrilonitrile butadiene stirene e il coperchio è in polipropilene. L'inalatore è confezionato in una bustina protettiva termosaldata in poliammide/alluminio/polietilene (PA/Al/PE) o in polietilene tereftalato/alluminio/polietilene (PET/Al/PE). Confezioni: Confezione da 1 inalatore contenente 120 inalazioni. Confezione multipla contenente 240 inalazioni (2 inalatori da 120 inalazioni ciascuno). Confezione multipla contenente 360 inalazioni (3 inalatori da 120 inalazioni ciascuno). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2017

Data del rinnovo più recente: 24 marzo 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

PREZZO AL PUBBLICO*: 81,55 €
***Prezzo comprensivo di una sola riduzione di legge**
CLASSE DI RIMBORSABILITÀ: REGIME DI FORNITURA: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti BPCO - Classe A - Piano Terapeutico - Nota 99. pneumologo, allergologo, geriatra, internista (RRL)

Clicca sul QR Code per visualizzare il RCP

Pubblicità rivolta ai medici depositata in AIFA il: gg/mm/aaaa.
VIETATA LA DISTRIBUZIONE/ESPOSIZIONE AL PUBBLICO - Codice di deposito aziendale: 0500017328