RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.

Trimbow 87 microgrammi/5 microgrammi/9 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione. 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 87 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 (la dose rilasciata dalla valvola) 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: Trimbow contiene 8,856 mg di etanolo in ogni erogazione. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. 3. FORMA FARMACEUTICA. Soluzione pressurizzata per inalazione (liquido pressurizzato per inalazione). Soluzione da incolore a giallastra. 4. INFORMAZIONI CLINICHE.

4.1 Indicazioni terapeutiche. Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) Terapia di mantenimento in pazienti adulti affetti da 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). Asma Terapia di mantenimento dell'asma in pazienti adulti per i quali l'associazione di un beta2agonista a lunga durata d'azione e una dose media di corticosteroidi inalatori non consenta un controllo adeguato, e che abbiano manifestato una o più esacerbazioni dell'asma nell'anno precedente. 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. I pazienti devono essere avvisati di assumere Trimbow ogni giorno anche se sono asintomatici. In caso di comparsa di sintomi nell'intervallo di tempo tra la somministrazione di due dosi, deve essere utilizzato un beta2-agonista inalatorio a breve durata d'azione per un sollievo immediato. Asma Nella scelta del dosaggio iniziale di Trimbow (87/5/9 microgrammi o 172/5/9 microgrammi) occorre tener conto della gravità della malattia, della terapia antiasmatica precedente inclusa la dose di corticosteroidi inalatori (inhaled corticosteroid, ICS), del livello attuale di controllo dei sintomi dell'asma e del rischio di esacerbazione futura. Riduzione ("step down") della dose I pazienti devono essere rivalutati regolarmente da un medico in modo che le loro dosi di beclometasone/formoterolo/glicopirronio vengano mantenute al livello ottimale e modificate soltanto su consiglio del medico. Le dosi devono essere titolate fino alle dosi più basse che consentono di mantenere un efficace controllo dei sintomi dell'asma. Popolazioni particolari Anziani Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni). Com-2 inalazioni 2 volte al giorno 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 compromissio-

ne 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 BPCO Non esiste alcuna indicazione per un uso

pazienti adulti affetti da 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. promissione 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 m²) a moderata (GFR da ≥30 a <50 mL/ min/1,73 m²). L'uso in pazienti con compromissione renale severa (GFR <30 mL/min/1,73 m²) o nefropatia in stadio terminale (GFR <15 mL/min/1,73 m²) con necessità di dialisi, specialmente se associata ad una riduzione significativa

TRIMBOW® è indicato come

terapia di mantenimento in

specifico di Trimbow nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni) per l'indicazione broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Asma La sicurezza e l'efficacia di Trimbow nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Modo di somministrazione Per uso inalatorio. 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. Questo medicinale dispone di un contadosi o di un indicatore della dose sul retro dell'inalatore, che indica il numero di erogazioni rimaste. Per quanto riguarda i contenitori sotto pressione da 60 e 120 erogazioni, ogni volta che il paziente preme sul contenitore viene erogata una dose della soluzione, facendo scalare il contadosi di una unità. Per quanto riguarda il contenitore sotto pressione da 180 erogazioni, ogni volta che il paziente preme sul contenitore viene erogata una dose della soluzione, facendo ruotare leggermente l'indicatore; il numero di dosi rimaste viene visualizzato a intervalli di 20. Il paziente deve essere istruito a non far cadere l'inalatore, poiché ciò può causare l'attivazione della numerazione a scalare del contadosi. Istruzioni per l'uso Preparazione dell'inalatore Prima di usare l'inalatore per la prima volta, il paziente deve effettuare un'erogazione in aria per assicurarsi che l'inalatore funzioni correttamente ("priming"). Prima che si effettui il priming dei contenitori sotto pressione da 60, 120 o 180 erogazioni, il contadosi o l'indicatore deve riportare, rispettivamente, la cifra 61, 121 o 180. Dopo il priming, il contadosi o l'indicatore deve riportare la cifra 60, 120 o 180. Uso dell'inalatore Il paziente deve stare in piedi o seduto con il busto eretto quando inala il prodotto con l'inalatore. Seguire i passaggi qui descritti. IMPORTANTE: i passaggi da 2 a 5 non devono essere effettuati troppo rapidamente: 1. Il paziente deve rimuovere la cap-

sula di protezione dal boccaglio e controllare che il boccaglio sia pulito e privo di polvere, sporco o altro materiale estraneo. 2. Il paziente deve espirare lentamente e il più profondamente possibile per svuotare i polmoni. 3. Il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale, con il corpo del contenitore rivolto verso l'alto, e posizionare il boccaglio tra i denti senza morderlo. Le labbra devono quindi essere chiuse intorno al boccaglio e la lingua deve trovarsi sotto di esso, tenendola piatta. 4. Contemporaneamente, il paziente deve inspirare lentamente e profondamente attraverso la bocca fino a riempire i polmoni d'aria (l'inspirazione deve durare circa 4-5 secondi). Subito dopo aver iniziato a inspirare, il paziente deve premere con decisione sulla parte superiore del contenitore sotto pressione per erogare una dose. 5. Il paziente deve quindi trattenere il respiro il più a lungo possibile, quindi rimuovere l'inalatore dalla bocca ed espirare lentamente. Il paziente non deve espirare dentro l'inalatore. 6. Il paziente deve quindi controllare che il contadosi o l'indicatore della dose sia avanzato. Per inalare la seconda dose, il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale per circa 30 secondi e ripetere i passaggi da 2 a 6. Se dopo l'inalazione si vede fuoriuscire una sorta di "nebbia" dall'inalatore o dai lati della bocca, la procedura deve essere ripetuta a partire dal passaggio 2. Dopo l'uso, il paziente deve chiudere l'inalatore con la capsula di protezione del boccaglio e controllare il contadosi o l'indicatore della dose. Dopo l'inalazione, il paziente deve sciacquarsi la bocca, fare gargarismi con acqua senza ingerirla o lavarsi i denti (vedere anche paragrafo 4.4). Quando procurarsi un inalatore nuovo II paziente deve essere istruito a procurarsi un inalatore nuovo quando il contadosi o l'indicatore della dose riporta il numero 20. Non deve più usare l'inalatore quando il contadosi o l'indicatore di dosi indica 0, perché il medicinale rimasto nel dispositivo potrebbe essere insufficiente per l'erogazione di una dose completa. Istruzioni aggiuntive per gruppi specifici di pazienti Per i pazienti che hanno una presa debole può essere più facile tenere l'inalatore con entrambe le mani. Per fare questo, entrambi gli indici devono essere posti sulla parte superiore del contenitore sotto pressione ed entrambi i pollici alla base dell'inalatore. I pazienti che hanno difficoltà a sincronizzare l'erogazione dell'aerosol con l'inspirazione possono usare il distanziatore AeroChamber Plus precedentemente pulito come descritto nelle relative istruzioni. I pazienti devono essere istruiti dal medico o dal farmacista in merito all'uso corretto e alla manutenzione dell'inalatore e del distanziatore e la loro tecnica d'inalazione deve essere controllata per garantire l'erogazione ottimale del principio attivo inalatorio nei polmoni. Questa si ottiene con l'uso del dispositivo AeroChamber Plus con un unico respiro lento e profondo attraverso il distanziatore, senza alcun intervallo tra l'erogazione e l'inalazione. In alternativa, il paziente può semplicemente inspirare ed espirare (attraverso la bocca) dopo l'erogazione per assumere il medicinale, come descritto nelle istruzioni del distanziatore (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Pulizia Per la pulizia periodica dell'inalatore, i pazienti devono rimuovere settimanalmente la capsula di chiusura dal boccaglio e pulire l'esterno e l'interno del boccaglio con un panno asciutto. Il contenitore pressurizzato non deve essere estratto dall'erogatore e il boccaglio non deve essere pulito 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. I dati limitati nei pazienti asmatici con comorbilità o fattori di rischio cardiovascolare sembrano indicare che questi pazienti siano anche maggiormente a rischio di sviluppare reazioni avverse, quali infezioni micotiche locali o disfonia (vedere paragrafo 4.8). 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, e che la dose dei corticosteroidi inalatori sia ridotta al livello di dose più basso che consenta di mantenere un efficace controllo dell'asma (vedere paragrafo 4.2). 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. Riduzione ("step down") della dose I pazienti devono essere rivalutati regolarmente da un medico in modo che le loro dosi di beclometasone/formoterolo/glicopirronio vengano mantenute al livello ottimale e modificate soltanto su consiglio del medico. Le dosi devono essere titolate fino alle dosi più basse che consentono di mantenere un efficace controllo dei sintomi dell'asma. Contenuto di etanolo Questo medicinale contiene 8,856 mg di etanolo in ogni erogazione, equivalenti a 17.712 mg per ogni dose composta da due erogazioni. In teoria sono possibili interazioni in pazienti particolarmente sensibili che assumono disulfiram o metronidazolo. 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_{0.1}) 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 CYP3Ă (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 beta2-agonisti. 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 Non vi è né esperienza né evidenza di problemi di sicurezza con l'uso del propellente norflurano (HFA134a) durante la gravidanza o l'allattamento negli esseri umani. Tuttavia, gli studi sugli effetti di HFA134a sulla funzione riproduttiva e lo sviluppo embriofetale negli animali non hanno evidenziato effetti avversi clinicamente rilevanti. 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 Le reazioni avverse segnalate più frequentemente in pazienti affetti da BPCO o asma 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. 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 Frequenza Reazione avversa **MedDRA** Polmonite (in pazienti con BPCO), faringite, candidiasi orale, infezione delle vie Comune urinarie¹, rinofaringite¹ Influenza¹, infezione micotica della bocca, candidiasi orofaringea, candidiasi Infezioni ed infestazioni esofagea, (oro)faringite micotica, sinusite1, rinite1, gastroenterite1, candidiasi Non comune vulvovaginale1

Infezione micotica delle vie respiratorie inferiori

della faccia, edema oculare e edema della faringe

Reazioni di ipersensibilità comprendenti eritema, edema delle labbra, edema

Granulocitopenia¹

Trombocitopenia¹

Dermatite allergica¹

Soppressione surrenalica¹

Ipokaliemia, iperglicemia

Appetito ridotto

Patologie del sistema emolinfopoietico

Disturbi del sistema

Patologie endocrine

Disturbi del metabolismo e della nutri-

fissa di indacaterolo e

glicopirronio, BDP/FF/G ha

trattamento di 52 settimane.

TRIMBOW® ha migliorato in

misura significativa la dispnea

(misurata tramite il punteggio

focale nel Transition Dyspnoea

Index - TDI) dopo 26 settimane di

trattamento rispetto al basale (di

è stato determinato soltanto nello studio TRILOGY.

statisticamente significativi (vedere Tabella 1).

Studio

p-value

anno

p-value

p-value

condario) Hazard ratio

p-value

n.s. = non statisticamente significativo

* = p-value nominali

2 = gruppo in aperto trattato con associazione estemporanea

Hazard ratio

Tabella 1 - Risultati degli endpoint primari e secondari

1,71 unità; p<0,001).

migliorato il FEV1 medio pre-dose

di 22 mL (p=0,018) nel periodo di

immunitario

zione

Raro

Raro

Raro

Non comune

Non comune

Molto raro

Molto raro

Non comune

210110	ļ · ·		
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza ¹		Non comune
	Iperattività psicomotoria¹, disturbo del sonno¹, ans		Frequenza
	aggressione ¹ , comportamento anormale (prevalen	ntemente nei bambini)	non nota Raro
	Cefalea		Comune
Patologie del sistema nervoso	Tremore, capogiro, disgeusia¹, ipoestesia¹		Non comune
	Ipersonnia		Raro
	Visione offuscata¹ (vedere anche il paragrafo 4.4)		Frequenza
Patologie dell'occhio Patologie dell'orec-	, , , ,		non nota
	Glaucoma¹, cataratta¹		Molto raro
hio e del labirinto	Otosalpingite ¹		Non comune
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale, QT dell'elettrocardiogramma pritmia¹, palpitazioni Angina pectoris (stabile¹ e instabile), extrasistoli (v		Non comune
	ri), ritmo nodale, bradicardia sinusale	venincolari e sopravenincola-	Raro
Patologie vascolari	Iperemia ¹ , rossore ¹ , ipertensione		Non comune
	Stravaso di sangue		Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia		Comune
	Crisi asmatica¹, tosse, tosse produttiva¹, irritazione della faringe		Non comune
	Broncospasmo paradosso¹, esacerbazione dell'as mazione faringea, gola secca	sma, dolore orofaringeo, infiam-	Raro
	Dispnea ¹	:-1i di hi alla	Molto raro
atologie gastrointestinali Diarrea¹, bocca secca, disfagia¹, nausea, dispepsia¹, sensazione di bruciore alle labbra¹, carie dentaria¹, stomatite (aftosa)		Non comune	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea¹, orticaria, prurito, iperidrosi¹		Non comune
	Angioedema ¹		Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, mialgia, dolore agli arti¹, dolore	e toracico muscoloscheletrico¹	Non comune
	Ritardo della crescita ¹		Molto raro
Patologie renali e urinarie	Disuria, ritenzione urinaria, nefrite¹		Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ¹		Non comune
	Astenia		Raro
	Edema periferico¹ Proteina C-reattiva aumentata¹, conta delle piastri	ine aumentata¹ acidi grassi li-	Molto raro
Esami diagnostici	beri aumentati ¹ , insulina ematica aumentata ¹ , corp cortisolo diminuito ¹		Non comune
	Pressione arteriosa aumentata ¹ , pressione arterio	sa ridotta¹	Raro
cioni avverse sospette che si verificano nio del medicinale. Agli operatori sanitallegato V. 4.9 Sovradosaggio II sovilli osservati in caso di sovradosaggio di . In caso di sovradosaggio, i sintomi de PROPRIETÀ FARMACOLOGIO Proprietà farmacodinamiche Categoria aeree, adrenergici in combinazione cobidi. Codice ATC: R03AL09. Meccanis ometasone dipropionato, formoterolo e cui deriva un aerosol con particelle e.	a farmacoterapeutica: farmaci per le malattie ostruttive delle on anticolinergici, incluse le combinazioni triple con cortico- smo d'azione ed effetti farmacodinamici Trimbow contiene e glicopirronio (BDP/FF/G) in una formulazione in soluzione xtrafini con un diametro aerodinamico mediano di massa	ermette un monitoraggio continuo del ra ta tramite il sistema nazionale di segna e azioni farmacologiche dei singoli comp etti di classe dei corticosteroidi inalatori (necessario, con un monitoraggio adegu- Sia in confronto ad una associazione fissa di	pporto beneficio/ alazione riportato onenti, compresi vedere paragrafo ato.
beclometasone dipropio de formoterolo, sia in control de formoterolo d		nato	
formulazioni non extrafini. Per beclom	etasone dipropionato, ciò determina un effetto più marcato istribuzione non extrafine delle dimensioni delle particelle	a tiotropio, TRIMBOW® h	a
microgrammi di beclometasone dipropionato extrafine in Trimbow equivalgono a 250 micro- nmi di beclometasone dipropionato in formulazione non extrafine). <u>Beclometasone dipropionato</u> ometasone dipropionato somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di		prolungato in misura sig	nificativa
tà antiinfiammatoria tipica dei glucoco		Printing Course	rbazione.
oro azione è mediata dal legame ai recettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente fissa di beclometasone			
nento della trascrizione di geni codificanti proteine antinfiammatorie. <u>Formoterolo</u> Formoterolo è dipropionato e formotero agonista selettivo beta-2-adrenergico che produce il rilassamento della muscolatura liscia bron-		In confronto a una assoc fissa di beclometasone	iazione
	to per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di priccoidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampia- une nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree. cettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente anti proteine antinfiammatorie. Formoterolo Formoterolo è	In confronto a una assoc fissa di beclometasone dipropionato e formotero	iazione lo.
le in pazienti con ostruzioni reversibil	to per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di pricioidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampia- ine nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree. Dettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente anti proteine antinfiammatorie. Formoterolo Formoterolo è che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronli delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge	In confronto a una assoc fissa di beclometasone dipropionato e formotero TRIMBOW® ha migliorato	iazione lo, il
le in pazienti con ostruzioni reversibil damente, entro 1-3 minuti dopo l'inalaz <i>opirronio</i> Glicopirronio è un antagonis	to per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di pricioidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampia- une nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree. Settori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente anti proteine antinfiammatorie. Formoterolo Formoterolo è che produce il rilassamento della muscolatura liscia bron- li delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge zione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose. sta ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore	In confronto a una assoc fissa di beclometasone dipropionato e formotero TRIMBOW [®] ha migliorato FEV1 pre-dose di 81 mL d	iazione Io, il
le in pazienti con ostruzioni reversibil damente, entro 1-3 minuti dopo l'inalaz opirronio Glicopirronio è un antagonis carinico (anticolinergico) usato per vi	to per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di pricioidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiane nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree. Dettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente anti proteine antinfiammatorie. Formoterolo Formoterolo è che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronli delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge zione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose.	In confronto a una assoc fissa di beclometasone dipropionato e formotero TRIMBOW® ha migliorato FEV1 pre-dose di 81 mL d 26 settimane di trattamen di 63 mL dopo 52 settima	iazione lo, il lopo to e
ale in pazienti con ostruzioni reversibil damente, entro 1-3 minuti dopo l'inalaz copirronio Glicopirronio è un antagonis scarinico (anticolinergico) usato per vi o agisce tramite il blocco dell'azione e delle vie aeree, e quindi dilata le vie	to per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di pricioidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiane nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree. Dettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente anti proteine antinfiammatorie. Formoterolo Formoterolo è che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronli delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge zione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose. Ista ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore a inalatoria come trattamento broncodilatatore. Glicopirbroncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari de aeree. Glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta	In confronto a una assoc fissa di beclometasone dipropionato e formotero TRIMBOW® ha migliorato FEV1 pre-dose di 81 mL d 26 settimane di trattamen	iazione lo, il lopo to e
ale in pazienti con ostruzioni reversibili idamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalaz copirronio Glicopirronio è un antagonis scarinico (anticolinergico) usato per vi io agisce tramite il blocco dell'azione e delle vie aeree, e quindi dilata le vie nità dei recettori muscarinici, con selet umani rispetto al recettore M2 umano	to per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di pricioidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiane nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree. Dettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente anti proteine antinfiammatorie. Formoterolo Formoterolo è che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronli delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge zione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose. Ista ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore a inalatoria come trattamento broncodilatatore. Glicopirbroncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari de aeree. Glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta tività maggiore di oltre 4 volte nei confronti dei recettori per come è stato dimostrato. Efficacia e sicurezza clinica	In confronto a una assoc fissa di beclometasone dipropionato e formotero TRIMBOW® ha migliorato FEV1 pre-dose di 81 mL d 26 settimane di trattamen di 63 mL dopo 52 settima	iazione lo, il lopo to e
ale in pazienti con ostruzioni reversibili idamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalaziopirronio è un antagonis scarinico (anticolinergico) usato per visio agisce tramite il blocco dell'azione e delle vie aeree, e quindi dilata le vie nità dei recettori muscarinici, con selet umani rispetto al recettore M2 umano CO II programma di sviluppo clinico di formprendeva due studi di 52 settimane e	to per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di pricioidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiane nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree, cettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente anti proteine antinfiammatorie. Formoterolo Formoterolo è che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronli delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge zione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose, sta ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore a inalatoria come trattamento broncodilatatore. Glicopirbroncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari e aeree. Glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta tività maggiore di oltre 4 volte nei confronti dei recettori o, come è stato dimostrato. Efficacia e sicurezza clinica ase III nella BPCO è stato condotto con BDP/FF/G 87/5/9 con controllo attivo. Nello studio TRILOGY, BDP/FF/G è stato c	In confronto a una associatione dipropionato e formotero TRIMBOW® ha migliorato FEV1 pre-dose di 81 mL de 26 settimane di trattamento di 63 mL dopo 52 settimane trattamento.	iazione lo, il lopo to e ne di
ale in pazienti con ostruzioni reversibili idamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalaziopirronio è un antagonis scarinico (anticolinergico) usato per visio agisce tramite il blocco dell'azione de delle vie aeree, e quindi dilata le vie nità dei recettori muscarinici, con selet umani rispetto al recettore M2 umano CO II programma di sviluppo clinico di formprendeva due studi di 52 settimane o copionato e formoterolo 100/6 microgra	to per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di pricioidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiane nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree, cettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente anti proteine antinfiammatorie. Formoterolo Formoterolo è che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronli delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge zione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose, sta ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore a inalatoria come trattamento broncodilatatore. Glicopirbroncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari e aeree. Glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta tività maggiore di oltre 4 volte nei confronti dei recettori o, come è stato dimostrato. Efficacia e sicurezza clinica ase III nella BPCO è stato condotto con BDP/FF/G 87/5/9 con controllo attivo. Nello studio TRILOGY, BDP/FF/G è stato cimmi, due inalazioni due volte al giorno (1.368 pazienti randomi	In confronto a una associazione dipropionato e formotero TRIMBOW® ha migliorato FEV1 pre-dose di 81 mL de 26 settimane di trattamento di 63 mL dopo 52 settimane trattamento.	iazione lo, il lopo to e ne di li beclometasone è è stato confron-
ale in pazienti con ostruzioni reversibili idamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalaziopirronio Glicopirronio è un antagonis scarinico (anticolinergico) usato per visio agisce tramite il blocco dell'azione de delle vie aeree, e quindi dilata le vie nità dei recettori muscarinici, con selet umani rispetto al recettore M2 umano CO II programma di sviluppo clinico di formprendeva due studi di 52 settimane di propionato e formoterolo 100/6 microgra con tiotropio 18 microgrammi polvere ociazione estemporanea composta da	to per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di pricioidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiane nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree, cettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente anti proteine antinfiammatorie. Formoterolo Formoterolo è che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronli delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge zione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose, sta ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore a inalatoria come trattamento broncodilatatore. Glicopirbroncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari e aeree. Glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta attività maggiore di oltre 4 volte nei confronti dei recettori co, come è stato dimostrato. Efficacia e sicurezza clinica ase III nella BPCO è stato condotto con BDP/FF/G 87/5/9 con controllo attivo. Nello studio TRILOGY, BDP/FF/G è stato cummi, due inalazioni due volte al giorno (1.368 pazienti randomi per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorn una associazione fissa di beclometasone dipropionato e form	In confronto a una associazione dipropionato e formotero TRIMBOW® ha migliorato FEV1 pre-dose di 81 mL di 26 settimane di trattamento di 63 mL dopo 52 settimane trattamento.	iazione lo, il opo to e ne di li beclometasone è è stato confron- petto a una tripla ente a una dose
ale in pazienti con ostruzioni reversibili idamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalaziopirronio Glicopirronio è un antagonis scarinico (anticolinergico) usato per visio agisce tramite il blocco dell'azione e delle vie aeree, e quindi dilata le vie nità dei recettori muscarinici, con selet umani rispetto al recettore M2 umano CO II programma di sviluppo clinico di formprendeva due studi di 52 settimane o contiotropio 18 microgrammi polvere ociazione estemporanea composta da gata di 84,6/5,0 microgrammi), due inala no (2.691 pazienti randomizzati). Entra	to per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di pricioidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiane nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree, cettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente anti proteine antinfiammatorie. Formoterolo Formoterolo è che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronli delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge zione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose, sta ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore a inalatoria come trattamento broncodilatatore. Glicopirbroncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari e aeree. Glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta attività maggiore di oltre 4 volte nei confronti dei recettori con controllo attivo. Nello studio TRILOGY, BDP/FF/G è stato cummi, due inalazioni due volte al giorno (1.368 pazienti randomi per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formazioni due volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere probi gli studi sono stati condotti in pazienti con diagnosi clinica di	In confronto a una associazione dipropionato e formotero TRIMBOW® ha migliorato FEV1 pre-dose di 81 mL de 26 settimane di trattamento di 63 mL dopo 52 settimane trattamento. confrontato con una associazione fissa de izzati). Nello studio TRINITY, BDP/FF/Go; inoltre, gli effetti sono stati valutati risioterolo 100/6 microgrammi (corrispondo per inalazione, capsula rigida, una inalazione per inalazione, capsula rigida, una inalazione per con limitazione del flusso respiratore.	iazione lo, il opo to e ne di li beclometasone s è stato confron- petto a una tripla ente a una dose zione una volta al ratorio da severa
ale in pazienti con ostruzioni reversibili idamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalaziopirronio Glicopirronio è un antagonis scarinico (anticolinergico) usato per visio agisce tramite il blocco dell'azione e delle vie aeree, e quindi dilata le vie nità dei recettori muscarinici, con selet umani rispetto al recettore M2 umano CO II programma di sviluppo clinico di formprendeva due studi di 52 settimane o contiotropio 18 microgrammi polvere ociazione estemporanea composta da gata di 84,6/5,0 microgrammi), due inalagata di 84,6/5,0 microgrammi	to per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di pricioidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiane nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree, cettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente anti proteine antinfiammatorie. Formoterolo Formoterolo è che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronli delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge zione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose, sta ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore a inalatoria come trattamento broncodilatatore. Glicopirbroncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari e aeree. Glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta attività maggiore di oltre 4 volte nei confronti dei recettori co, come è stato dimostrato. Efficacia e sicurezza clinica ase III nella BPCO è stato condotto con BDP/FF/G 87/5/9 con controllo attivo. Nello studio TRILOGY, BDP/FF/G è stato cummi, due inalazioni due volte al giorno (1.368 pazienti randomi per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formazioni due volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere pazioni due volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere pazioni due volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere pazioni due volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere paratoria.	In confronto a una associazione dipropionato e formotero TRIMBOW® ha migliorato FEV1 pre-dose di 81 mL de 26 settimane di trattamento di 63 mL dopo 52 settimane trattamento. confrontato con una associazione fissa de izzati). Nello studio TRINITY, BDP/FF/Go; inoltre, gli effetti sono stati valutati risioterolo 100/6 microgrammi (corrispondo per inalazione, capsula rigida, una inalazione per inalazione, capsula rigida, una inalazione del flusso respiso% del previsto), che presentavano si	iazione lo, il opo to e ne di li beclometasone a è stato confron- petto a una tripla ente a una dose zione una volta al ratorio da severa intomi classificati
ale in pazienti con ostruzioni reversibili idamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalaziopirronio Glicopirronio è un antagonis scarinico (anticolinergico) usato per visio agisce tramite il blocco dell'azione e delle vie aeree, e quindi dilata le vie nità dei recettori muscarinici, con selet umani rispetto al recettore M2 umano CO II programma di sviluppo clinico di formprendeva due studi di 52 settimane o contiotropio 18 microgrammi polvere ociazione estemporanea composta da gata di 84,6/5,0 microgrammi), due inala no (2.691 pazienti randomizzati). Entra	to per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di orticoidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiane nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree. Dettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente anti proteine antinfiammatorie. Formoterolo Formoterolo è che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronlii delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge zione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose. Ista ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore a inalatoria come trattamento broncodilatatore. Glicopir-broncocostritrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari e aeree. Glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta attività maggiore di oltre 4 volte nei confronti dei recettori o, come è stato dimostrato. Efficacia e sicurezza clinica ase III nella BPCO è stato condotto con BDP/FF/G 87/5/9 con controllo attivo. Nello studio TRILOGY, BDP/FF/G è stato commi, due inalazioni due volte al giorno (1.368 pazienti randomi per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formazioni due volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere mbi gli studi sono stati condotti in pazienti con diagnosi clinica di torio massimo in 1 secondo (FEV ₁) inferiore al con un punteggio pari o superiore a 10 nel to CAT) e almeno una esacerbazione della B	In confronto a una associassa di beclometasone dipropionato e formotero TRIMBOW® ha migliorato FEV1 pre-dose di 81 mL di 26 settimane di trattameni di 63 mL dopo 52 settimane trattamento. confrontato con una associazione fissa di izzati). Nello studio TRINITY, BDP/FF/Gio; inoltre, gli effetti sono stati valutati risioterolo 100/6 microgrammi (corrispondi per inalazione, capsula rigida, una inalazio BPCO e con limitazione del flusso respiso del previsto), che presentavano si esti di valutazione della BPCO (COPD/PCO nell'anno precedente. I due studi	iazione lo, il opo to e ne di li beclometasone a è stato confron- petto a una tripla ente a una dose zione una volta al ratorio da severa intomi classificati assessment Test, comprendevano
ale in pazienti con ostruzioni reversibili idamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalaziopirronio Glicopirronio è un antagonis scarinico (anticolinergico) usato per visio agisce tramite il blocco dell'azione e delle vie aeree, e quindi dilata le vie nità dei recettori muscarinici, con selet umani rispetto al recettore M2 umano CO II programma di sviluppo clinico di formprendeva due studi di 52 settimane o contiotropio 18 microgrammi polvere ociazione estemporanea composta da gata di 84,6/5,0 microgrammi), due inala no (2.691 pazienti randomizzati). Entra	to per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di orticoidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiane nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree. Dettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente anti proteine antinfiammatorie. Formoterolo Formoterolo è che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronli delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge zione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose. Ita ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore a inalatoria come trattamento broncodilatatore. Glicopir-broncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari e aeree. Glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta tività maggiore di oltre 4 volte nei confronti dei recettori con controllo attivo. Nello studio TRILOGY, BDP/FF/G è stato commi, due inalazioni due volte al giorno (1.368 pazienti randomi per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formazioni due volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere propio dia volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere propio dia volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere propio dia volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere propio dia volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere propio dia volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere propio dia volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere propio dia volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere propio dia volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere propio dia volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere propio dia volte al giorno, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno dia volte al giorno, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno una associazione dia volte al giorno dia volte al volte al giorno dia volte al volte al volte al volte al volte al volte al vo	In confronto a una associssa di beclometasone dipropionato e formotero TRIMBOW® ha migliorato FEV1 pre-dose di 81 mL de 26 settimane di trattamento di 63 mL dopo 52 settimane trattamento. confrontato con una associazione fissa de izzati). Nello studio TRINITY, BDP/FF/Go; inoltre, gli effetti sono stati valutati rispoterolo 100/6 microgrammi (corrispondo per inalazione, capsula rigida, una inalazio BPCO e con limitazione del flusso respiso del previsto), che presentavano si est di valutazione della BPCO (COPD PPCO nell'anno precedente. I due studi distanziatore AeroChamber Plus. Inoltre efficacia e la sicurezza clinica di BDP/F	iazione lo, il opo to e ne di li beclometasone di è stato confron- petto a una tripla ente a una dose zione una volta al ratorio da severa intomi classificati assessment Test, comprendevano e, sono stati con- iF/G. TRISTAR è

confronto tra BDP/FF/G e la tripla associazione estemporanea composta da una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo più tiotropio (percentuale di esacerbazioni moderate o severe: 0,46 contro 0,45 eventi per paziente/anno). Inoltre, sia in confronto ad una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo, sia in confronto a tiotropio, BDP/FF/G ha prolungato in misura significativa il tempo alla prima esacerbazione (rapporto di rischio, rispettivamente, di 0,80 e 0,84; p = rispettivamente 0,020 e 0,015), senza differenze tra BDP/FF/G e la tripla associazione estemporanea composta da una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo più tiotropio (rapporto di rischio 1,06). Effetti sulla funzione polmonare FEV, pre-dose In confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo, BDP/FF/G ha migliorato il FEV, pre-dose 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, pre-dose di 51 mL dopo 26 settimane di trattamento e di 61 mL dopo 52 settimane di trattamento. TRIMBOW® era superiore 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, medio pre-dose di 22 mL (p=0,018) nel in misura statisticamente periodo di trattamento di 52 settimane. Miglioramenti simili, sebbene statisticamente non significativi, significativa in confronto a una sono stati osservati alle settimane 26 e 52. Non sono state osservate differenze nel confronto tra BDP/ associazione fissa FF/G e la tripla associazione estemporanea composta da una associazione fissa di beclometasone di beclometasone dipropionato dipropionato e formoterolo più tiotropio (differenza di 3 mL del FEV, pre-dose dopo 52 settimane di trattamento). FEV, 2 ore post-dose In confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo, in confronto e formoterolo, BDP/FF/G ha migliorato in misura significativa il FEV, 2 ore post-dose: di 117 mL dopo a tiotropio e in confronto a 26 settimane di trattamento e di 103 mL dopo 52 settimane di trattamento (p <0,001). Questo endpoint è stato determinato soltanto nello studio TRILOGY. Capacità inspiratoria (*Inspiratory Capacity*, IC) In una associazione fissa di

ha mostrato che una percentuale significativamente maggiore di pazienti presentava un miglioramento clinicamente significativo (punteggio focale superiore o pari a 1) dopo 26 settimane con BDP/FF/G in confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo (57,4% contro 51,8%; p = 0,027). Il TDI

Inoltre, 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). Non sono state osservate differenze nel confronto tra BDP/FF/G e la tripla associazione estemporanea composta da una associazione fissa di fluticasone e vilanterolo più tiotropio. Un'analisi sui "responder" ha mostrato che una percentuale significativamente maggiore di pazienti presentava un miglioramento clinicamente significativo (riduzione rispetto al basale superiore o pari a 4) dopo 26 settimane e 52 settimane con BDP/FF/G in confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo e in confronto a tiotropio. Asma Il programma di sviluppo clinico di fase III nell'asma comprendeva due studi randomizzati in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 52 settimane, uno condotto con il dosaggio medio di ICS (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN) e l'altro con il dosaggio elevato di ICS (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER). Entrambi gli studi sono stati condotti in pazienti adulti con diagnosi clinica di asma non controllata nonostante una duplice terapia di mantenimento con una dose media (TRIMARAN) o elevata (TRIGGER) di un'associazione di un ICS/LABA (punteggio ACQ 7 ≥1,5). Per essere idonei, i pazienti dovevano avere manifestato almeno un'esacerbazione dell'asma che avesse richiesto il trattamento con corticosteroidi sistemici, una visita al pronto soccorso oppure il ricovero ospedaliero nell'anno precedente. Lo studio TRIMARAN ha messo a confronto BDP/FF/G 87/5/9, due dosi due volte al giorno (N=579), con una associazione fissa di beclometasone dipropionato (BDP) e formoterolo (FF) 100/6 microgrammi (dose erogata: 84,6/5,0), due dosi due volte al giorno (N=576). Lo studio TRIGGER ha messo a confronto BDP/FF/G 172/5/9, due dosi due volte al giorno (N=573), con una associazione fissa di BDP e FF 200/6 microgrammi (dose erogata: 177,7/5,1) due dosi due volte al giorno (N=576), in monoterapia oppure in aggiunta a tiotropio 2,5 microgrammi, due dosi una volta al giorno (N=288), all'interno di un braccio in aperto trattato con una tripla associazione estemporanea. Obiettivo primario dei due studi era dimostrare la superiorità di BDP/ FF/G 87/5/9 oppure BDP/FF/G 172/5/9 (due inalazioni due volte al giorno) rispetto alla corrispondente terapia di associazione con duplice associazione fissa (ICS/LABA a dose media o elevata) in termini di endpoint co-primari (variazione rispetto al basale del FEV, pre-dose in Settimana 26 e tasso di esacerbazioni moderate e severe nell'arco di 52 settimane). Lo studio TRIGGER non aveva una potenza statistica sufficiente per un confronto di efficacia tra BDP/FF/G 172/5/9 e BDP/FF + tiotropio 2,5 microgrammi. I risultati descrittivi sono riportati nella Tabella 1. L'età mediana dei pazienti arruolati nei due studi principali era di 54 anni. La percentuale di pazienti con età pari o superiore ai 65 anni era inferiore al 20%, e le donne rappresentavano all'incirca il 60% dei pazienti. Nel corso dello studio, il 16% (TRIMARAN) e il 23% (TRIGGER) circa di pazienti ha utilizzato il distanziatore Aero-Chamber Plus. Riduzione delle esacerbazioni dell'asma Nello studio TRIMARAN, BDP/FF/G 87/5/9 ha ridotto in misura significativa la percentuale di esacerbazioni moderate/severe in confronto alla associazione fissa di BDP/FF (rapporto fra i tassi corretto: 0,846, IC al 95% [0,725; 0,987]). Nello studio TRIGGER, BDP/FF/G 172/5/9 ha inoltre ridotto in misura maggiore la percentuale di esacerbazioni moderate/severe in confronto alla associazione fissa di BDP/FF 200/6 microgrammi, ma questo effetto non ha raggiunto la significatività statistica (rapporto fra i tassi corretto: 0,880, IC al 95% [0,751; 1,030], p = 0,11). Alla luce della gerarchia dei test, tutti gli endpoint di efficacia relativi allo studio TRIGGER e l'analisi predefinita delle esacerbazioni severe (dati aggregati per entrambi gli studi, TRIMARAN e TRIGGER) hanno prodotto unicamente p-value nominali (Tabella 1). I dati degli studi TRIMARAN e TRIGGER suggeriscono un prolungamento del tempo alla prima esacerbazione moderata/severa (endpoint secondario) nel braccio trattato con la tripla associazione rispetto al braccio corrispondente trattato con la duplice associazione. Effetti sulla funzione polmonare In entrambi gli studi, BDP/FF/G 87/5/9 e BDP/FF/G 172/5/9 hanno migliorato i parametri di funzione polmonare di FEV₁ pre-dose (endpoint co-primario), picco FEV_{1(0,3h)}, e picco di flusso espiratorio al mattino (endpoint secondari chiave), in confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo 100/6 microgrammi e 200/6 microgrammi, rispettivamente, dopo 26 settimane di trattamento. Tutti i miglioramenti erano

confronto a tiotropio, BDP/FF/G ha migliorato la IC in misura significativa, rispettivamente di 39 mL (p =

0,025) e 60 mL (p = 0,001) dopo 26 e 52 settimane di trattamento. Effetti simili sono stati osservati nel

confronto tra BDP/FF/G e la tripla associazione estemporanea. Questo endpoint è stato determinato

Effetti sui sintomi BDP/FF/G ha migliorato in misura significativa la dispnea (misurata tramite il punteggio focale nel Transition Dyspnoea Index - TDI) dopo 26 settimane di trattamento rispetto al basale (di 1,71 unità; p <0,001), ma la differenza media aggiustata rispetto a una associazione fissa di beclo-

metasone dipropionato e formoterolo non era statisticamente significativa (0,21 unità; p = 0,160). Un'analisi sui "responder"

un'associazione estemporanea composta da una associazione fissa di fluticasone/vilanterolo 92/22

microgrammi polvere per inalazione, una inalazione una volta al giorno, più tiotropio 18 microgrammi

polvere per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno (1.157 pazienti randomiz-

zati). TRIBUTE è stato uno studio di 52 settimane, con controllo attivo, volto a confrontare 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). Entrambi gli studi sono stati condotti in una popolazione di pazienti con BPCO simile a quelle degli studi TRILOGY e TRINITY. Riduzione delle esacerbazioni della BPCO In confronto a una associazione fissa di beclo-

metasone dipropionato e formoterolo, BDP/FF/G ha ridotto del 23% la percentuale di esacerbazioni

moderate o severe nelle 52 settimane (percentuale: 0,41 contro 0,53 eventi per paziente/anno; p =

0,005). In confronto a tiotropio, BDP/FF/G ha ridotto del 20% la percentuale di esacerbazioni mode-

rate o severe nelle 52 settimane (percentuale: 0,46 contro 0,57 eventi per paziente/anno; p = 0,003). In confronto a una associazione fissa di indacaterolo e glicopirronio, BDP/FF/G ha ridotto del 15% la

percentuale di esacerbazioni moderate o severe nelle 52 settimane (percentuale: 0,50 contro 0,59

eventi per paziente/anno; p = 0,043). In confronto a tiotropio, BDP/FF/G ha anche ridotto del 32%

la percentuale di esacerbazioni severe (escludendo cioè le esacerbazioni moderate) (percentuale: 0,067 contro 0,098 eventi per paziente/anno; p = 0,017). Non sono state osservate differenze nel

indacaterolo e glicopirronio in

termini di miglioramento della

qualità di vita.

TRIGGER

BDP/FF/G 172/5/9

(N=573)

BDP/FF1 177,7/5,1

+ tiotropio 2,5°

(N=288)

1,03

p = 0.777*

n.a.

Confronto di interesse BDP/FF/G 87/5/9 BDP/FF/G 172/5/9 (N=579)(N=573)N = pazienti randomizzati per braccio di trattamento BDP/FF1 84,6/5 BDP/FF1 177,7/5,1 (N=576)(N=576)**Endpoint primari** FEV₁ pre-dose dopo 26 settimane (endpoint co-primario) Differenza fra i trattamenti +57 mL p-value 800.0 = qEsacerbazioni moderate/severe nel corso di 52 settimane (endpoint co-primario) Tasso corretto 1,83 vs 2,16 per paziente/ anno Variazione del tasso -15,4% p = 0.033p-value

TRIMARAN

Tempo alla prima esacerbazione moderata/severa nel corso di 52 settimane (endpoint secondario)

0,84

p = 0.022*

Tempo alla prima esacerbazione severa nel corso di 52 settimane, analisi aggregata (endpoint se-

differenze osservate siano effettive o se siano un risultato casuale. n.a. = non applicabile

1 = associazione fissa di beclometasone dipropionato (BDP) più formoterolo fumarato (FF)

+73 mL -45 mL p = 0.003*p = 0,125*1,73 vs 1,96 1,73 vs 1,63 -12,0% +7,0% p = 0,110 (n.s.)p = 0.502*Endpoint secondari e endpoint secondari chiave Picco FEV_{1(0-3h)} dopo 26 settimane (endpoint secondario chiave) Differenza fra i trattamenti +84 mL +105 mL -33 mL p < 0.001p < 0.001*p = 0.271*Picco di flusso espiratorio (PEF) al mattino nel corso di 26 settimane (endpoint secondario chiave) Differenza fra i trattamenti +8 L/min +8 L/min -0,2 L/min p < 0.001p = 0.001*p = 0.951*Tasso di esacerbazioni severe nel corso di 52 settimane, analisi aggregate (endpoint secondario Tasso corretto per paziente/ 0,24 vs 0,31 n.a. Variazione del tasso -23,0% p = 0.008

0,79

p = 0.011*

Gli endpoint co-primari (FEV, pre-dose in Settimana 26 e tasso di esacerbazioni moderate e severe nel corso di 52 settimane) e gli endpoint secondari chiave (picco FEV, 10-3h) in Settimana 26, PEF al mattino nel corso di 26 settimane e tasso di esacerbazioni severe [analisi aggregata dei dati degli studi TRIMARAN e TRIGGER] nel corso di 52 settimane) rientravano nel contesto della strategia di riduzione e di closed testing di conferma, pertanto erano controllati per molteplicità. Poiché il test di superiorità di uno degli endpoint co-primari dello studio TRIGGER non ha raggiunto la significatività statistica, i risultati riferiti agli endpoint di efficacia dello studio TRIGGER e al tasso di esacerbazioni gravi (analisi aggregata) hanno prodotto p-value nominali e sono riportati come dati descrittivi. Poiché lo studio TRIGGER non aveva una potenza statistica sufficiente per un confronto di efficacia tra BDP/FF/G 172/5/9 e BDP/FF 177,7/5,1 più tiotropio 2,5, non è chiaro se le

0,80

p = 0.003*

razioni farmacocinetiche, ma con l'associazione estemporanea sono stati osservati livelli di formoterolo e glicopirronio leggermente e temporaneamente maggiori immediatamente dopo la somministrazione rispetto ai singoli componenti. Notare che il singolo componente glicopirronio formulato come inalatore predosato pressurizzato, utilizzato negli studi di farmacocinetica, non è disponibile sul mercato. La proporzionalità alla dose dell'esposizione sistemica e polmonare a beclometasone dipropionato è stata analizzata in uno studio di farmacocinetica condotto in soggetti sani con formulazioni di Trimbow non in commercio, contenenti il doppio del dosaggio approvato di glicopirronio (somministrato come dose preimpostata). Nello studio sono stati confrontati i dati ottenuti dopo trattamento con una dose singola (4 inalazioni) di Trimbow 200/6/25 microgrammi o una dose singola (4 inalazioni) di Trimbow 100/6/25 microgrammi (entrambe formulazioni non in commercio contenenti il doppio del dosaggio approvato di glicopirronio). Il trattamento con Trimbow 200/6/25 microgrammi ha determinato un'esposizione sistemica e polmonare a beclometasone dipropionato e al suo principale metabolita attivo (beclometasone 17-monopropionato) due volte superiore rispetto a Trimbow 100/6/25 microgrammi, un risultato coerente con i diversi dosaggi delle due formulazioni. L'esposizione sistemica e polmonare a glicopirronio e formoterolo dopo i due trattamenti è risultata simile, sebbene sia stata osservata un'elevata variabilità in termini di C_{max} per glicopirronio bromuro. Il confronto tra gli studi ha mostrato che la farmacocinetica di beclometasone 17-monopropionato, formoterolo e glicopirronio è simile nei pazienti affetti da BPCO, nei pazienti affetti da asma e nei soggetti sani. Effetti di un distanziatore Nei pazienti con BPCO, l'uso di Trimbow con il distanziatore AeroChamber Plus ha aumentato il rilascio di beclometasone 17-monopropionato, formoterolo e glicopirronio nei polmoni (aumento della massima concentrazione plasmatica rispettivamente del 15%, 58% e 60%). L'esposizione sistemica totale (misurata tramite l'AUC₀₊) era leggermente ridotta per beclometasone 17-monopropionato (del 37%) e formoterolo (del 24%), mentre era aumentata per glicopirronio (del 45%). Vedere anche paragrafo 4.2. Effetti della compromissione renale L'esposizione sistemica (AUC_{0.4}) al 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 m²), 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 m²), 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-monopro-

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 (V₂) 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 rile-6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti Etanolo anidro, Acido cloridrico, Norflurano (propellente) 6.2 Incompatibilità Non pertinente. 6.3 Periodo di validità Contenitore sotto pressione per 60 erogazioni 21 mesi. La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 2 mesi a 25°C. Dopo la dispensazione, il medicinale può essere conservato per un massimo di 2 mesi a una temperatura massima di 25°C. Contenitore sotto pressione per 120 (da una confezione singola o multipla) e 180 erogazioni 22 mesi. La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 4 mesi a 25°C. Dopo la dispensazione, il medicinale può essere conservato per un massimo di 4 mesi a una temperatura massima di 25°C. 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Non congelare. Non esporre a temperature superiori a 50°C. Non perforare il contenitore sotto pressione. Prima della dispensazione: Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Per le condizioni di conservazione durante l'uso, vedere paragrafo 6.3. 6.5 Natura e contenuto del contenitore Contenitore sotto pressione (rivestito in alluminio), con valvola dosatrice. Il contenitore sotto pressione è inserito in un inalatore in polipropilene che include un boccaglio dotato di contadose (60 erogazioni o 120 erogazioni per contenitore sotto pressione) o di indicatore della dose (180 erogazioni per contenitore sotto pressione) ed è dotato di un cappuccio di chiusura del boccaglio in polipropilene. Confezioni: Confezioni

PREZZO AL PUBBLICO*: 77,00 €

indagini di secondo livello (RRL).

⇔Chiesi

REGIME DI FORNITURA: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti operanti presso strutture identificate dalle Regioni e dotati della Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu. strumentazione e della competenza necessaria per effettuare ed interpretare

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

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2017. Data del rinnovo più recente: 24 marzo 2022 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Clicca sul QR Code

per visualizzare il RCP

ne con 1 contenitore da 60, 120 o 180 erogazioni. Confezione multipla contenente 240 erogazioni (2 contenitori da 120 erogazioni ciascuno). Confezione multipla contenente 360 erogazioni (3 contenitori da 120 erogazioni 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 me- dicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Per i farmacisti: Annotare la data della dispensazione al paziente sulla confezione. 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/1/17/1208/001. EU/1/17/1208/002. EU/1/17/1208/003. EU/1/17/1208/004. EU/1/17/1208/005 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO **DELL'AUTORIZZAZIONE**

Marzo 2022

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. La sicurezza e l'efficacia di Trimbow nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni con asma non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). 5.2 Proprietà farmacocinetiche Trimbow - associazione fissa L'esposizione sistemica a beclometasone dipropionato, formoterolo e glicopirronio è stata analizzata in uno studio di farmacocinetica condotto in soggetti sani. Nello studio sono stati confrontati i dati ottenuti dopo trattamento con una dose singola di Trimbow (4 inalazioni di 100/6/25 microgrammi, una formulazione non in commercio contenente il doppio del dosaggio approvato di glicopirronio) o una dose singola della associazione estemporanea di beclometasone dipropionato/formoterolo (4 inalazioni di 100/6 microgrammi) più glicopirronio (4 inalazioni di 25 microgrammi). La massima concentrazione plasmatica e l'esposizione sistemica del principale metabolita attivo di beclometasone dipropionato (beclometasone 17-monopropionato) e di formoterolo erano simili dopo somministrazione della associazione fissa o estemporanea. Per glicopirronio, la massima concentrazione plasmatica era simile dopo somministrazione della associazione fissa o estemporanea, mentre l'esposizione sistemica era leggermente maggiore dopo somministrazione di Trimbow rispetto alla associazione estemporanea. In questo studio sono state valutate anche le potenziali interazioni farmacocinetiche tra i componenti attivi di Trimbow confrontando i dati farmacocinetici ottenuti dopo una dose singola della associazione estemporanea o dopo una dose singola dei singoli componenti beclometasone dipropionato/formoterolo o glicopirronio. Non vi sono state evidenze chiare di inte-

pionato 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

*Prezzo comprensivo di una sola riduzione di legge CLASSE DI RIMBORSABILITÀ: BPCO - Classe A - Piano Terapeutico nota AIFA 99. ASMA - Classe A - Piano