

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRİMBOW 87 mcg / 5 mcg/ 9 mcg aerosol inhalasyonu, çözelti

2-KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir ölçülü doz;

Beklometazon dipropiyonat.....100 mikrogram (Aktarılan doz: 87 mikrogram beklometazon dipropiyonat)

Formoterol fumarat dihidrat.....6 mikrogram (Aktarılan doz: 5 mikrogram formoterol fumarat dihidrat)

Glikopironyum bromür.....12,5 mikrogram (Aktarılan doz: 9 mikrogram glikopironyum)

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Basınçlı inhalasyon çözeltisi

Çözelti renksiz veya hafif sarımsı görünümündedir.

Kutular, ağızlığı ve kapağı olan plastik aktüatörler içerisine yerleştirilmiştir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İnhale kortikosteroid ve uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu ile ya da uzun etkili muskarinik antagonist ve uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu ile yeterince tedavi edilemeyen, orta-ağır kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan erişkin hastaların idame tedavisinde endikedir (semptom kontrolü ve alevlenmelerin önlenmesi açısından sağladığı etkiler için bölüm 5.1'e bakınız).

4.2 Pozoloji ve uygulama yöntemi

Pozoloji:

18 yaş ve üstü erişkinler için doz önerileri

Önerilen doz günde iki kez iki TRİMBOW inhalasyonudur.

Maksimum doz günde iki kez iki TRİMBOW inhalasyonudur.

Uygulama şekli:

TRİMBOW sadece inhalasyon yoluyla uygulanır.

Tıbbi ürünün uygun şekilde uygulanmasını sağlamak için, hastanın inhalasyon tekniğinin yeterliliğini de düzenli olarak kontrol etmesi gereken bir hekim veya başka bir sağlık uzmanı, hastaya inhaleleri doğru şekilde nasıl kullanacağını göstermelidir. Hastalara "Kullanma

Talimatı'nı dikkatli bir şekilde okumaları ve kullanım talimatlarına uymaları tavsiye edilmelidir.

Hastalara, inhalasyondan sonra ağızlarını su ile çalkalamaları veya gargara yapmaları veya dişlerini fırçalamaları gerektiği hatırlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 6.6).

TRİMBOW inhalerin arkasında, kaç puf kaldığını gösteren bir doz sayacı veya doz göstergesi mevcuttur. 120 pufluk basınçlı kaplar için, hasta kaba her bastırıldığında bir puf çözelti serbest bırakılır ve sayaçtaki sayı bir azalır.

Sayaçtaki sayıyı azaltabileceğinden, hastalara inhaleri düşürmemeye özen göstermeleri önerilmektedir.

TRİMBOW'un doğru bir şekilde kullanılmasına yönelik açıklamalar Bölüm 6.6'da yer almaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

TRİMBOW hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozlarda kullanılabilir. Ağır böbrek yetmezliği veya özellikle ciddi kilo kaybı ile ilişkilendirilen ve diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı olan hastalarda TRİMBOW kullanımı, yalnızca beklenen fayda potansiyel riskten daha fazla ise düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda TRİMBOW kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır ve bu hastalarda ürün dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altındaki pediyatrik popülasyonda TRİMBOW'un KOAH endikasyonunda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzerindeki yaşlılarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere ve/veya ürün içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık halinde TRİMBOW kontrendikedir.

4.4 Özel uyarılar ve kullanım önlemleri

Akut kullanım için değildir.

TRİMBOW Akut bronkospazm atakları veya akut KOAH alevlenmelerinin tedavisinde kurtarıcı tedavi olarak endike değildir.

Aşırı duyarlılık

TRİMBOW kullanımından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görüldüğü bildirilmiştir. Alerjik reaksiyona işaret eden anjiyoödem (nefes almada veya yutkunmada güçlük, dil, dudak

ve yüzde şişme dahil), ürtiker ve döküntü görülürse TRİMBOW ile tedavi derhal durdurulmalı ve alternatif bir tedavi belirlenmelidir.

Paradoksal bronkospazm

Doz alımı sonrasında hışıltılı solunum, öksürük ve nefes darlığında ani bir artışla beraber paradoksal bronkospazm gelişebilir Bu durumda, hızlı etkili bir inhale bronkodilatör (kurtarıcı) uygulanmalıdır. TRİMBOW alımı hemen kesilmeli, hasta değerlendirilmeli ve gerekirse alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

Hastalığın kötüleşmesi

TRİMBOW tedavisinin ani olarak kesilmemesi önerilmektedir. Hasta tedaviyi etkisiz buluyorsa, tedaviye devam edilmeli ancak tıbbi olarak dikkat gösterilmelidir. Kısa etkili kurtarıcı bronkodilatörlerin kullanımındaki artış, hastalığın kötüleştiğini gösterir ve tedavinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir. KOAH semptomlarındaki ani ve artan seyirdeki kötüleşme potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir ve hasta acil tıbbi değerlendirmeden geçmelidir.

Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.

Kardiyovasküler etkiler

Kardiyak aritmi, özellikle üçüncü derece atriyoventriküler blok ve taşiaritmiler hızlı ve/veya düzensiz kalp ritmi), idiyopatik subvalvular aortik stenoz, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, ağır kalp yetersizliği (özellikle akut miyokard enfarktüsü, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği), oklüzif vasküler hastalıklar (özellikle arteriyosklerozis), arteriyel hipertansiyon ve anevrizma geçirmiş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Konjenital veya ilaçla indüklenen, bilinen veya şüpheli QTc aralığı uzaması (erkekler için QTc > 450 milisaniye veya kadınlar QTc >470 milisaniye) olan hastalar TRİMBOW klinik çalışmalarına dahil edilmediğinden, tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Halojenli anestezi ile anestezi planlandığında, kardiyak aritmi riski nedeniyle anestezi başlamadan en az 12 saat öncesinde TRİMBOW kullanılmamış olması gerekmektedir.

TRİMBOW tirotoksikoz, diabetes mellitus, feokromositoma ve tedavi edilmemiş hipokalemi görülen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

KOAH'lı hastalarda pnömoni

İnhale kortikosteroid kullanan KOAH hastalarında, hastaneye yatış gerektiren pnömoni dahil pnömoni insidansında artış gözlemlenmiştir. Artan steroid dozu ile pnömoni riskinde artış kanıtları bulunmaktadır, ancak bu durum çalışmaların tamamında kesin olarak gösterilmemiştir.

İnhale kortikosteroid ilaçlar arasında pnömoni riskinin büyüklüğü konusunda sınıf içi farklılık bakımından kesin klinik kanıt bulunmamaktadır.

Hekimler, KOAH hastalarında olası pnömoni gelişimine karşı, enfeksiyonların klinik özellikleri ile KOAH semptomlarının alevlenme durumunun karışması ihtimali dolayısıyla dikkatli olmalıdır.

KOAH hastalarındaki pnömoni risk faktörleri arasında; sigara içilmesi, ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi ve ağır KOAH bulunmaktadır.

Sistemik kortikosteroid etkiler

İnhale kortikosteroidlerin, özellikle uzun süre ile reçete edilen yüksek dozlarında, sistemik etkileri ortaya çıkabilir. TRİMBOW'un günlük dozu ortalama günlük inhale kortikosteroid dozuna denk gelir: bu etkilerin ortaya çıkma olasılığı oral kortikosteroidlere göre daha azdır. Olası sistemik etkiler; Cushing sendromu, Cushingoid belirtiler, adrenal supresyon, çocuklarda ve ergenlerde büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom ve daha nadiren psikomotor hiperaktivite, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon veya agresyon (özellikle çocuklarda) dahil bir dizi psikolojik bozukluk veya davranış bozukluklarıdır. Bu yüzden hastanın düzenli kontrolü önemlidir.

İnhale kortikosteroidde ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adölesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

TRİMBOW aktif veya latent akciğer tüberkülozu, hava yollarında fungal veya viral enfeksiyon izlenen hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

Hipokalemi

Ciddi hipokalemi, potansiyel olarak beta₂-agonisti tedavisinden ileri gelebilir. Bu durumun advers kardiyovasküler etkiler oluşturma potansiyeli vardır. Bu etki hipoksi ile artabileceğinden ağır KOAH hastalarında bu duruma özel olarak dikkat edilmesi tavsiye edilir. Hipokaleminin şiddeti; hipokalemiyi indükleyen ksantin türevleri, steroidler ve diüretikler gibi diğer ilaçlarla yapılan eşzamanlı tedavi ile de artabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Birden fazla sayıda kurtarıcı bronkodilatörün kullanıldığı durumlarda da dikkatli olunması tavsiye edilir. Bu gibi durumlarda hastanın serum potasyum düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

Hiperglisemi

Formoterol inhalasyonu kan şekeri düzeylerinde yükselmeye neden olabilir. Bu nedenle tedavi sırasında diyabet hastalarında kan glukozu belirlenen kılavuzlara uygun olarak yakından izlenmelidir.

Antikolinergik etki

Glikopironyum, dar açılı glokom, prostatik hiperplazi veya üriner retensiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar, akut dar açılı glokom belirtisi ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve eğer bu belirtisi ve semptomlar gelişirse TRİMBOW kullanımını durdurmaları ve hemen doktorlarına danışmaları önerilmelidir.

Ayrıca, glikopironyumun antikolinergik etkisi nedeniyle, TRİMBOW'un diğer antikolinergik içeren tıbbi ürünler ile uzun süreli eşzamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5).

Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalar

Özellikle ciddi kilo kaybı ile ilgili olan şiddetli böbrek yetmezliği ve günlük diyaliz gerektiren son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda, TRİMBOW yalnızca beklenen faydaları, potansiyel risklerine ağır basıyorsa kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Bu hastalar, potansiyel advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda TRİMBOW, yalnızca beklenen faydalar potansiyel risklerden fazla ise kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Bu hastalar, potansiyel advers reaksiyonlar açısından izlenmelidir.

Spacer ile kullanım

Tek doz farmakokinetik verileri (bakınız bölüm 5.2), TRİMBOW'un Aerochamber Plus spacer cihazı ile kullanımının spacer olmadan kullanıma göre, glikopironyumun toplam sistemik maruziyetini (EAA_{0-t}) arttırdığını göstermektedir. Bununla beraber, uzun süreli klinik çalışmaların mevcut güvenilirlik verileri önemli güvenilirlik kaygıları ortaya çıkarmamıştır (bkz. bölüm 5.1).

Orofarengeal enfeksiyonların önlenmesi

Hastalara, orofarengeal kandida enfeksiyonu riskini minimum düzeye indirmek için, reçete edilen dozu inhale ettikten sonra ağızlarını su ile yıkamaları ya da gargara yapmaları veya dişlerini fırçalamaları tavsiye edilmelidir.

Görme Bozukluğu

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımına bağlı görme bozuklukları bildirilebilir. Eğer hastada bulanık görme veya diğer görme bozuklukları meydana gelirse hasta; katarakt, glokom veya sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımdan sonra bildirilen santral seröz korioretinopati (SSKR) gibi nadir hastalıkları da içerebilen olası nedenleri değerlendirmek üzere bir göz doktoruna yönlendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler

Glikopironyum büyük ölçüde renal yolla atıldığından, renal atılım mekanizmalarını etkileyen tıbbi ürünler ile ilaç etkileşimi gerçekleşebilmektedir (bkz. bölüm 5.2). Böbreklerdeki organik katyon transport inhibisyonunun (simetidin OCT2 ve MATE1 taşıyıcılarının prob inhibitörü olarak kullanıldığında) inhale glikopironyum dağılımının üzerindeki etkisi, simetidin ile birlikte kullanımına bağlı olarak, toplam sistemik maruziyette (EAA_{0-t}) %16'lık sınırlı bir artış ve renal klerenste %20'lik hafif bir düşüş olarak görülmektedir.

Beklometazon diğer bazı kortikosteroidlere göre CYP3A metabolizmasına daha az bağımlıdır ve genel olarak etkileşimler olası değildir; ancak güçlü CYP3A inhibitörlerinin (örneğin ritonavir, kobisistat) birlikte kullanımı ile sistemik etkilerin olma ihtimali göz ardı edilemez ve bu nedenle bu tür tıbbi ürünler kullanılması durumunda dikkatli olunması ve hastanın uygun bir şekilde gözlemlenmesi önerilir.

Farmakodinamik etkileşimler

Formoterol

İnhale formoterol kullanan hastalara kardiyoselektif olmayan beta-adrenerjik blokerler (göz damlası dahil) verilmemelidir. Eğer zorunlu durumlarda uygulanırlarsa, formoterolün etkisini zayıflatabilir veya inhibe edebilir.

Diğer beta-adrenerjik ilaçların kullanımı potansiyel olarak aditif etkiler oluşturabilir, bu nedenle diğer beta-adrenerjik ilaçlar formoterol ile eşzamanlı olarak reçete edilecekse dikkatli olunmalıdır.

Kinidin, disopiramid, prokainamid, fenotiyazinler, belli antihistaminikler, monoaminoksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepressanlar ile yapılan eşzamanlı tedavi, QTc aralığını uzatabilir ve ventriküler aritmi riskini artırabilir. Ayrıca L-dopa, L-tiroksin, oksitosin ve alkol; beta2-sempatomimetiklere karşı, kardiyak toleransı azaltabilir.

Furazolidon ve prokarbazin gibi benzer özellikler gösteren monoaminoksidaz inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi, hipertansif reaksiyonları başlatabilir.

Halojenli hidrokarbonlarla eşzamanlı anestezi alan hastalarda aritmi riski artabilir.

Ksantin türevleri, steroidler veya diüretiklerle yapılan eşzamanlı tedavi beta2-agonistlerinin olası hipokalemik etkisinin şiddetini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Hipokalemi, dijital glikozitlerle tedavi altında olan hastalarda aritmiye olan yatkınlığı artırabilir

Glikopironyum

TRİMBOW'un diğer antikolinergik içeren tıbbi ürünler ile uzun süreli eşzamanlı kullanımı, üzerine çalışma gerçekleştirilmediğinden önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

Yardımcı maddeler

TRİMBOW az miktarda etanol içerir. Bu, disülfiram veya metronidazol alan, özellikle duyarlı hastalarda teorik olarak potansiyel etkileşime neden olabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

TRİMBOW'un çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ve doğum kontrolünde kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

İtici gaz norfluranın (HFA-134a) gebe veya emziren kadınlarda kullanımına veya güvenliliğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bununla beraber, HFA134a'nın üreme işlevi ve embriyofötal gelişim üzerine hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalar, klinik olarak advers etkisi olmadığını ortaya koymuştur.

Gebe kadınlarda TRİMBOW kullanımına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Glukokortikoid ajanların erken gestasyon aşamasında etkisi olduğu ve formoterol gibi beta2-

sempatomimetik ajanların tokolitik etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, tedbir amaçlı olarak, gebelik ve doğum sırasında TRİMBOW kullanımından kaçınılması tercih edilmektedir.

TRİMBOW gebelik sırasında ancak beklenen yararlar fötüste oluşabilecek potansiyel risklerden fazla olduğunda kullanılmalıdır. Önemli ölçüde TRİMBOW kullanan annelerden doğan bebekler ve yeni doğanlar, adrenal baskılanma açısından gözlem altında tutulmalıdır.

Laktasyon dönemi

TRİMBOW'un insanlarda emzirme esnasında kullanımına dair klinik veriler bulunmamaktadır.

Glukokortikoidlerin insan sütüne geçtiği bilinmektedir. Beklometazon dipropiyonat ve metabolitlerinin de anne sütüne geçtiğinin varsayılması anlamlıdır.

Formoterol veya glikopironyumun (metabolitleri dahil) insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak laktasyondaki hayvanların sütünde saptanmışlardır. Glikopironyum gibi antikolinergik maddeler, laktasyonu baskılayabilmektedir.

Emzirmeyi bırakma ya da TRİMBOW tedavisini durdurma/tedaviden kaçınma kararı, anne sütü ile beslenmenin çocuk için sağladığı yarar ve tedavinin anne için sağladığı yarar göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

TRİMBOW'un insanlarda üreme yeteneği güvenliliği üzerine klinik çalışma gerçekleştirilmemiştir. Hayvan çalışmaları üreme yeteneğini olumsuz etkilediğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRİMBOW'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

TRİMBOW ile en çok bildirilen advers reaksiyonlar normalde inhale kortikosteroidler ile bağlantılı olan oral kandidiazis (maruz kalanların %0,8'inde görülmüştür); uzun etkili beta2-agonist içeriği nedeniyle kas krampları (%0,4) ve tipik bir antikolinergik etki olan ağız kuruluğudur (%0,4).

Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

TRİMBOW'un klinik geliştirme programı, orta dereceli, şiddetli veya çok şiddetli KAOH'lı hastalar ile yürütülmüştür. Toplamda 3346 hasta, çoklu doz çalışmalarında hedef dozda (günde iki kez iki inhalasyon) beklometazon dipropiyonat/formoterol fumarat/glikopironyum 87 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram ile tedavi edilmiştir.

Advers reaksiyonların görülme sıklıkları aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Pnömoni (KOAH'lı hastalarda) ¹ , farenjit ¹ , oral kandidiyazis, idrar yolu enfeksiyonu ¹ , nazofarenjit ¹	Yaygın
	İnfluenza ¹ , oral mantar enfeksiyonu, orofarengeal kandidiazis, özofagal kandidiazis ¹ , sinüzit ¹ , rinit ¹ , gastroenterit ¹ , vulvovajinal kandidiazis ¹	Yaygın olmayan
	Alt solunum yolu enfeksiyonu (fungal)	Seyrek
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Granülositopeni ¹	Yaygın olmayan
	Trombositopeni ¹	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Alerjik dermatit ¹	Yaygın olmayan
	Eritem, dudaklar, yüz, göz ve farenks ödemi içeren hipersensitivite reaksiyonları	Seyrek
Endokrin hastalıklar	Adrenal supresyon ¹	Çok seyrek
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi ¹ , hiperglisemi ¹	Yaygın olmayan
	İştahta azalma	Seyrek
Psikiyatrik hastalıklar	Huzursuzluk ¹	Yaygın olmayan
	Psikomotor hiperaktivite ¹ , uyku bozuklukları ¹ , anksiyete ¹ , depresyon ¹ , agresyon ¹ , davranış değişiklikleri (daha çok çocuklarda) ¹	Bilinmiyor
	İnsomnia	Seyrek

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın
	Tremor ¹ , baş dönmesi ¹ , disguzi ¹ , hipoestezi ¹	Yaygın olmayan
	Hipersomnia	Seyrek
Göz hastalıkları	Bulanık görme ¹ (bkz. Bölüm 4.4.)	Bilinmiyor
	Glokom ¹ , katarakt ¹	Çok seyrek
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Otosalpenjit ¹	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	Atriyal fibrilasyon, EKG’de QT uzaması, taşikardi, taşiaritmi ¹ , çarpıntılar	Yaygın olmayan
	Anjina pektoris (stabil ¹ ve stabil olmayan), ventriküler ekstrasistoller ¹ , nodal ritim, sinüs bradikardisi	Seyrek
Vasküler hastalıklar	Hiperemi ¹ , kızarma ¹ , hipertansiyon	Yaygın olmayan
	Kan sızıntısı,	Seyrek
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Disfoni	Yaygın
	Öksürük, produktif öksürük ¹ , boğazda tahriş, burun kanaması ¹ , faringeal eritem, faringeal enflamasyon, boğaz kuruluğu	Yaygın olmayan
	Paradoksal bronkospazm ¹ , orofarengeal ağrı	Seyrek
	Dispne ¹	Çok seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	İshal ¹ , ağız kuruluğu, disfaji ¹ , bulantı ¹ , dispepsi ¹ , dudaklarda yanma hissi ¹ , diş çürükleri ¹ , ağız yaraları (aftöz ülser)	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü ¹ , ürtiker ¹ , kaşıntı ¹ , hiperhidroz ¹	Yaygın olmayan
	Anjiyoödem ¹	Seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas krampı, miyalji, ekstremitelerde ağrı ¹ , musköskeletal göğüs ağrısı ¹	Yaygın olmayan
	Büyüme geriliği ¹	Çok seyrek

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Nefrit ¹ , disüri, üriner retensiyon	Seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk ¹ ,	Yaygın olmayan
	Halsizlik	Seyrek
	Periferik ödem ¹	Çok seyrek
Araştırmalar	C-reaktif proteinde artma ¹ , trombosit sayısında artma ¹ , serbest yağ asidinde artma ¹ , kan insülininde artış ¹ , kan keton cisimlerinde artma ¹ , kortizolde azalma ¹	Yaygın olmayan
	Kan basıncında artma ¹ , kan basıncında azalma ¹	Seyrek
	Kemik yoğunluğunda azalma ¹	Çok seyrek

¹ Ayrı ayrı bileşenlerden dolayı oluşan advers reaksiyondur, TRİMBOW klinik geliştirmesi sırasında advers reaksiyon olarak görülmemiştir.

Gözlemlenen advers reaksiyonlar tipik olarak aşağıdakiler ile ilgilidir:

Beklometazon dipropiyonat: pnömoni, oral mantar enfeksiyonları, alt solunum yolları enfeksiyonu, disfoni, boğazda tahriş, hiperglisemi, psikiyatrik hastalıklar, kortizolde azalma, bulanık görme.

Formoterol: hipokalemi, hiperglisemi, tremor, çarpıntılar, kas krampları, EKG'da QT aralığı uzaması, kan basıncında artma, kan basıncında azalma, atriyal fibrilasyon, taşikardi, taşirtimi, angina pectoris (stabil ve stabil olmayan), ventriküler ekstrasistol, nodal ritim.

Glikopironyum: glokom, atriyal fibrilasyon, taşikardi, çarpıntılar, ağız kuruluğu, diş çürükleri, disüri, üriner retensiyon, idrar yolu enfeksiyonu.

Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi

Tıbbi ürünün ruhsatlandırılmasından sonra şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi önemlidir. Bu bildirimler, tıbbi ürünün yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; eposta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

TRİMBOW ile doz aşımı, ayrı ayrı bileşenlerin etkilerine bağlı belirti ve semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bunlara diğer beta2-agonistler veya antikolinergikler ile doz aşımında

görülenlerde dahildir ve bilinen inhale kortikosteroid sınıfı etkileri ile tutarlıdır (bkz. bölüm 4.4.). Doz aşımı durumunda hastanın semptomları destekleyici tedavi ile tedavi edilmeli ve uygun şekilde izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif solunum yolu hastalıkları için ilaçlar, kortikosteroidlerle birlikte üçlü kombinasyon dahil antikolinerjiklerle kombine adrenerjikler

ATC kodu: R03AL09

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:

TRİMBOW, ortalama kütle medyan aerodinamik çapı (MMAD) yaklaşık 1,1 mikrometre olan ve üç komponentin ortak birikimi olan bir çözelti formülasyonu içerisinde, beklometazon dipropiyonat, formoterol ve glikopironyum içerir. TRİMBOW'un aerosol partikülleri, ortalamada, ekstra ince olmayan formülasyonlarda aktarılan partikül boyutlarından çok daha küçük çaptadır. Beklometazon dipropiyonat için, bu ekstra ince partikül büyüklüğü dağılımı olmayan formülasyonlara göre çok daha etkilidir (TRİMBOW'daki 100 mikrogram ekstra ince beklometazon dipropiyonat, 250 mikrogram ekstra ince olmayan beklometazon formülasyonuna eşdeğerdir).

Beklometazon dipropiyonat

İnhalasyon yolu ile önerilen dozlarda verilen beklometazon dipropiyonatın akciğerlerde glukokortikoidlere bağlı antienflamatuvar etkisi vardır. Glukokortikoidler, KOAH gibi solunum yollarının kronik enflamatuvar hastalıklarında, enflamasyonun baskılanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Sitoplazmadaki glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak, antienflamatuvar protein genlerinin kodlanması için transkripsiyonu artırarak etki ederler.

Formoterol

Formoterol selektif bir beta2-adrenerjik agonisttir ve reversibl solunum yolu obstrüksiyonu olan hastalarda bronş düz kaslarının gevşemesini sağlar. Bronş genişletici etkisi hızla, inhalasyondan 1-3 dakika sonra etkisini gösterir ve tek bir doz ardından etki süresi 12 saattir.

Glikopironyum

Glikopironyum, KOAH'ın bronkodilatör tedavisinde inhalasyon olarak kullanılan yüksek afiniteli, uzun etkili bir muskarinik reseptör antagonistidir (antikolinerjik). Glikopironyum, asetilkolinin solunum yollarındaki düz kas hücrelerinin bronş daraltıcı etkisini engelleyerek çalışır ve böylece solunum yollarını açar. Glikopironyum bromür, kanıtlandığı gibi, insan M3 reseptörlerine, insan M2 reseptörlerine olduğundan 4 kattan daha fazla seçiciliği olan yüksek afiniteli bir muskarinik reseptör antagonistidir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

KOAH Faz III klinik geliştirme programına iki 52 haftalık aktif kontrollü çalışma dahil edilmiştir. TRILOGY çalışmasında TRİMBOW ile günde iki kez iki inhalasyon beklometazon dipropiyonat ve formoterol 100/6 mikrogram sabit kombinasyonu karşılaştırılmıştır (1,368 randomize hasta). TRINITY çalışmasında, TRİMBOW ile günde bir kez bir inhalasyon tiotropiyum 18 mikrogram inhalasyon tozu, sert kapsül karşılaştırılmıştır, ayrıca, etkileri günde

iki kez iki inhalasyon beklometazon dipropiyonat ve formoterol 100/6 mikrogram sabit kombinasyonu ve günde bir kez bir inhalasyon tiotropiyum 18 mikrogram inhalasyon tozu, sert kapsül ile hazırlanmış üçlü bir kombinasyon ile karşılaştırılmıştır (2,691 randomize hasta). İki çalışma da, semptomları KOAH Değerlendirme Testi (CAT) ile 10 veya üzeri olarak değerlendirilmiş ve önceki yıl içerisinde en az bir KOAH alevlenmesi yaşamış, şiddetli - çok şiddetli derecede hava yolu kısıtlaması olan (FEV₁ beklenenden %50'den az), KOAH klinik tanısı konmuş hastalarda gerçekleştirilmiştir. İki çalışmada da hastaların yaklaşık %20'si, AeroChamber plus spacer kullanmaktadır.

Ek olarak TRİMBOW'un klinik etkinliğini ve güvenliliğini desteklemek için iki tane faz IIIb çalışması yapılmıştır. TRİSTAR, randomize olarak seçilen 1157 hastadan yararlanılarak; TRİMBOW ile günde bir kez bir inhalasyon olarak uygulanan sabit doz 92 mikrogram flutikazon / 22 mikrogram vilanterol kuru toz kombinasyonuna ek günde bir kez bir inhalasyon olarak uygulanan 18 mikrogram tiotropium sert kapsül inhalasyon tozu (1.157 randomize hasta) içeren sabit olmayan kombinasyon karşılaştırılarak yapılmış 26 haftalık aktif kontrollü bir açık uçlu çalışmadır. TRIBUTE, randomize olarak seçilen 1532 hastadan yararlanılarak; TRİMBOW ile günde bir kez bir inhalasyon olarak uygulanan 85 mikrogram indakaterol / 43 mikrogram glikopironyum içeren sabit doz sert kapsül inhalasyon tozu kombinasyonu karşılaştırılarak yapılmış 52 haftalık aktif kontrollü bir çalışmadır. Her iki çalışma da TRILOGY ve TRINITY çalışmaları gibi benzer KOAH hastaları popülasyonlarında gerçekleştirilmiştir.

KOAH alevlenmelerinin azaltılması

Bir beklometazon dipropiyonat ve formoterol sabit kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, TRİMBOW orta derece/şiddetli alevlenmeleri 52 haftalık süre içerisinde %23 oranında düşürmüştür (oran: 0.41'e karşı 0.53 hasta başına olay/yıl; p=0.005). Tiotropium ile karşılaştırıldığında, TRİMBOW orta derece/şiddetli alevlenmeleri 52 haftalık süre içerisinde %20 oranında düşürmüştür (oran: 0.46'ya karşı 0.57 hasta başına olay/yıl; p=0.003). Tiotropium ile karşılaştırıldığında, TRİMBOW ayrıca şiddetli alevlenmeleri (orta derece alevlenmeler hariç) %32 oranında düşürmüştür (oran: 0.067'ye karşı 0.098 hasta başına olay/yıl; p=0.017). TRİMBOW ve beklometazon dipropiyonat ve formoterol sabit kombinasyonuna ek olarak tiotropium içeren sabit olmayan üçlü kombinasyonun karşılaştırmasında fark görülmemiştir (orta derece/şiddetli alevlenme oranı: 0.46'ya karşı 0.45 hasta başına olay/yıl).

Ayrıca, beklometazon dipropiyonat ve formoterol sabit kombinasyonu ile ve tiotropium ile karşılaştırıldığında, TRİMBOW, ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi uzatmıştır (HR sırasıyla 0.80 ve 0.84; p=0.02 ve p=0.015), TRİMBOW ve sabit olmayan üçlü kombinasyon arasında fark yoktur (HR 1.06).

Akciğer işlevi üzerindeki etkisi

Doz öncesi FEV₁

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol sabit kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, TRİMBOW doz öncesi FEV₁'i 26 hafta tedaviden sonra 81 mL, 52 hafta tedaviden sonra 63 mL artırmıştır. Tiotropium ile karşılaştırıldığında, TRİMBOW doz öncesi FEV₁'i 26 hafta tedaviden sonra 51 mL, 52 hafta tedaviden sonra 61 mL artırmıştır. Bu gelişmeler istatistiksel açıdan anlamlıdır (p < 0.001). TRİMBOW, indakaterol ve glikopironyum içeren sabit kombinasyon ile karşılaştırıldığında, 52 haftalık tedavi süresi boyunca ortalama doz öncesi

FEV₁'i 22 mL arttırmıştır (p = 0,018). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, benzer iyileşmeler 26. ve 52. haftalarda gözlemlenmiştir.

TRİMBOW ve beklometazon dipropiyonat ve formoterol içeren sabit kombinasyona ek olarak tiotropium içeren sabit olmayan üçlü kombinasyonun karşılaştırmasında fark görülmemiştir (52 haftalık tedavi sonrasında doz öncesi FEV₁'de 3 mL fark).

Dozdan 2 saat sonraki FEV₁

Beklometazon dipropiyonat ve formoterol sabit kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, TRİMBOW dozdan 2 saat sonraki FEV₁'i 26 hafta tedaviden sonra 117 mL, 52 hafta tedaviden sonra 103 mL olarak anlamlı bir şekilde artırmıştır (p<0,001). Bu sonlanım noktası yalnızca TRILOGY çalışmasında ölçülmüştür.

İnspiratuvar Kapasite (İK)

Tiotropiyum ile karşılaştırıldığında, TRİMBOW İK'yi 26 hafta tedaviden sonra 39 mL (p=0,025) ve 52 hafta tedaviden sonra 60 mL (p=0,001) olarak anlamlı bir şekilde artırmıştır. TRİMBOW ve sabit olmayan üçlü kombinasyonun karşılaştırmasında benzer etkiler görülmüştür. Bu sonlanım noktası yalnızca TRINITY çalışmasında ölçülmüştür.

Semptomatik sonuçlar

TRİMBOW 26 haftalık tedaviden sonra başlangıç ile karşılaştırıldığında (1,71 ünite; p<0,001) dispne (Geçiş Dispne İndeksi - TDI olarak ölçülmüştür - fokal skor) anlamlı ölçüde iyileşme sağlamıştır ancak beklometazon dipropiyonat ve formoterol sabit konsantrasyonu ile arasındaki düzeltilmiş ortalama fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (0,21 ünite.; p=0,160). Analize göre sonuç bildiren bir çalışma, 26 haftalık beklometazon dipropiyonat ve formoterol sabit kombinasyon tedavisine göre TRİMBOW ile (%51,8'e %57,4; p=0,027) önemli ölçüde daha büyük oranda hastanın klinik olarak anlamlı iyileşme gösterdiğini ortaya koymuştur (fokal skor 1 veya 1'den büyük).

TDI yalnızca TRILOGY çalışmasında ölçülmüştür.

TRİMBOW ayrıca, hem beklometazon dipropiyonat ve formoterol sabit kombinasyonu, hem tiotropiumdan hem de indakaterol ve glikopironyum sabit kombinasyonundan yaşam kalitesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede üstündür (Saint George Solunum Anketi - SGRQ ile ölçülmüştür - toplam skor). TRİMBOW ve flutikazon ve vilanterol içeren sabit kombinasyona ek olarak tiotropium içeren sabit olmayan üçlü kombinasyon karşılaştırıldığında fark gözlemlenmemiştir.

Analize göre sonuç bildiren bir çalışma, 26 ve 52 haftalık beklometazon dipropiyonat ve formoterol sabit kombinasyonu ile tedaviye ve tiotropiyum ile tedaviye göre TRİMBOW ile tedavide önemli ölçüde daha büyük oranda hastanın klinik olarak anlamlı iyileşme gösterdiğini ortaya koymuştur (başlangıca göre azalma 4 veya 4'ten büyük).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), TRİMBOW'un KOAH'ta tüm pediyatrik popülasyon alt kümeleri için çalışma sonuçlarının sunulması yükümlülüğünü kaldırmıştır (bkz. bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Beklometazon dipropiyonat, formoterol ve glikopironyuma sistemik maruziyet, sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen bir farmakokinetik çalışmada araştırılmıştır. Çalışmada, tek bir doz TRİMBOW ile tedavi (4 inhalasyon 100/6/25 mikrogram, pazara sunulmayan, onaylı glikopironyum yitiliğinin iki katını içeren bir formülasyon) ve tek bir doz beklometazon dipropiyonat/formoterol (4 inhalasyon 100/6 mikrogram) ve glikopironyum (4 inhalasyon 25 mikrogram) sabit olmayan kombinasyon ile tedavi sonrasında elde edilen veriler karşılaştırılmıştır. Beklometazon dipropiyonatın aktif metaboliti (beklometazon 17-monopropionat) ve formoterolün maksimum plazma konsantrasyonu ve sistemik maruziyeti, sabit veya sabit olmayan kombinasyonun uygulanmasının ardından benzer olmuştur. Glikopironyum için, sabit veya sabit olmayan kombinasyonun uygulamasından sonra maksimum plazma konsantrasyonu benzerdir, sistemik maruziyet ise TRİMBOW uygulamasından sonra sabit olmayan kombinasyona göre biraz artmıştır. Bu çalışmada ayrıca, tek doz sabit olmayan kombinasyon sonrası ve beklometazon dipropiyonat/formoterol ve glikopironyumun ayrı ayrı tek dozları farmakokinetik verilerinin karşılaştırılmasıyla, TRİMBOW'un etkin bileşenleri arasındaki potansiyel farmakokinetik etkileşim araştırılmıştır. Bir farmakokinetik etkileşim olduğuna dair açık bir kanıt bulunamamıştır, ancak sabit olmayan kombinasyonda, formoterol ve glikopironyum seviyeleri, bileşenlerin tek tek dozlanmasının ardından karşılaştırıldığında geçici olarak ufak bir miktar artış göstermiştir. FK çalışmalarında kullanılan tek bileşen glikopironyum ile formüle edilmiş basınçlı ölçülü doz inhaler, pazara sunulmamıştır.

Çalışmalar arasında yapılan karşılaştırma, beklometazon 17-monopropiyonat, formoterol ve glikopironyum farmakokinetiklerinin KOAH hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde benzer olduğunu göstermiştir.

Spacer'ın etkisi

TRİMBOW'un KOAH hastalarında AeroChamber Plus spacer ile kullanımı, beklometazon 17-monopropiyonat, formoterol ve glikopironyumun akciğer iletimini artırmıştır (maksimum plazma konsantrasyonu sırasıyla %15, %58 ve %60 artmıştır). Toplam sistemik maruziyet (EAA_{0-t} ile ölçülen) beklometazon 17-monopropiyonat (%37) ve formoterol (%24) için biraz azalmış, glikopironyum için artmıştır (%45). Bölüm 4.4'e bakınız.

Böbrek yetmezliği etkisi

Beklometazon dipropiyonat, metaboliti beklometazon-17-monopropiyonat ve formoterole sistemik maruziyet (EAA_{0-t}), hafif - şiddetli böbrek yetmezliğinden etkilenmemiştir. Glikopironyum için hafif-orta derece böbrek yetmezliği olan gönüllülerde etki görülmemiştir. Ancak, idrar ile atılan miktardaki önemli düşüşe bağlı olarak (glikopironyumun yaklaşık %90'ı renal klerens), şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dk/1,73 m²'den düşük) toplam sistemik maruziyette 2,5 kata kadar artış gözlenmiştir. Farmakokinetik model üzerinde uygulanan simülasyonlarda, kovaryantlar aşırı değerlere sahip olduğu zaman bile (vücut ağırlığı 40 kg'dan az ve glomerüler filtrasyon hızı 27 mL/dk/1,73 m²'den az), TRİMBOW etkin maddelerine maruziyetin, medyan kovaryant değerlerine sahip tipik bir hasta ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2,5 kat aralığında kaldığı gösterilmiştir.

Beklometazon dipropiyonat

Glukokortikoid reseptör bağlanma afinitesi zayıf bir ön ilaç olan beklometazon dipropiyonat, esteraz enzimleriyle hidrolize olarak, ön ilaç beklometazon dipropiyonattan daha güçlü bir lokal antiinflamatuvar etkinliğe sahip aktif metaboliti olan beklometazon-17-monopropiyonata dönüşür.

Emilim:

İnhale edilen beklometazon dipropiyonat akciğerlerden hızla emilir; emilimden önce çoğu dokuda bulunan esteraz enzimleri aracılığıyla büyük oranda aktif metaboliti beklometazon-17-monopropiyonata dönüşür. Aktif metabolitin sistemik biyoyararlılığı akciğer (%36) ve yutulan dozun gastrointestinal emilimi ile ortaya çıkar. Yutulan beklometazon dipropiyonatın biyoyararlılığı ihmal edilebilir düzeydedir, ancak, sistemik dolaşım öncesinde beklometazon-17-monopropionata dönüşüm emiliminin %41'inin aktif metabolit olarak gerçekleşmesini sağlar. Yutulan dozun artışı ile birlikte sistemik etkide yaklaşık olarak lineer bir artış vardır. İnhalasyon sonrasındaki mutlak biyoyararlılık değişmemiş beklometazon dipropiyonat ve beklometazon-17-monopropiyonat için sırası ile nominal dozun %2 ve %62'si kadar olmuştur.

Dağılım:

İntravenöz dozdan sonra, beklometazon dipropiyonat ve aktif metabolitinin dağılımı yüksek plazma klerensi ile karakterizedir (sırasıyla 150 ve 120 L/saat) ve sabit durumda beklometazon dipropiyonat için dağılım hacmi az (20 L) aktif metabolit için doku dağılımı daha fazladır (424 L). Plazma proteinine bağlanma orta derecede yüksektir

Biyotransformasyon:

İnhale edilen beklometazon akciğerlerden emilmeden önce çoğu dokuda bulunan esteraz enzimleri aracılığıyla büyük oranda aktif metaboliti beklometazon-17-monopropiyonata dönüşür.

Eliminasyon:

Beklometazon dipropiyonatın başlıca atılım şekli polar metabolitler şeklinde feçesle atılımdır. Beklometazon dipropiyonat ve metabolitlerinin idrarla atılımı önemsiz miktardadır. Beklometazon dipropiyonat ve beklometazon-17-monopropiyonat için terminal eliminasyon yarılanma ömrü sırasıyla 0,5 ve 2,7 saattir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Hepatik bozukluğu olan hastalarda beklometazon dipropiyonatın farmakokinetikleri çalışılmamıştır; ancak beklometazon dipropiyonat bağırsak sıvısında, serum, akciğerler ve karaciğerde bulunan esteraz enzimleri ile çok hızlı metabolize olarak, daha polar ürünler olan beklometazon 21-monopropiyonat, beklometazon-17-monopropiyonat ve beklometazon haline dönüştüğü için karaciğer yetersizliğinin beklometazon dipropiyonat farmakokinetik ve güvenlik profilini değiştirmesi beklenmemektedir.

Formoterol

Emilim:

İnhalasyondan sonra formoterol hem akciğerden hem de gastrointestinal yoldan emilmektedir. Ölçülü doz inhaler ile oral uygulamadan sonra yutulan inhale dozun fraksiyonu % 60 ile % 90 arasında bulunabilir. Yutulan dozun en az % 65'lik bir kısmı gastrointestinal sistemden emilir. Değişmemiş ilaç pik plazma konsantrasyonuna oral uygulamadan 0,5 saat-1 saat sonra ulaşır.

Dağılım:

Formoterol'ün plazma proteinlerine bağlanma oranı %61-64'tür ve %34'ü albümine bağlanır. Terapötik dozlarda ulaşılan konsantrasyon aralığında bağlanmada doygunluk gerçekleşmez. Oral uygulamadan sonra saptanan eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saattir. Formoterol emilimi 12-97 mikrogram inhale formoterol fumarat aralığı boyunca lineerdir.

Biyotransformasyon:

Formoterol yaygın biçimde metabolize olur ve öne çıkan metabolik yol fenolik hidroksil grubundaki doğrudan konjugasyondur. Glukoronik asit konjugatı inaktiftir. İkinci majör yol fenolik 2'-hidroksil grubunda demetilasyon ve bunu izleyen konjugasyondur. Sitokrom P-450 izoenzimleri CYP2D6, CYP2C19 ve CYP2C9, formoterol O-demetilasyonuna katılırlar. Karaciğer, primer metabolizma bölgesi olarak görülmektedir. Formoterol ilgili terapötik konsantrasyonlarda CYP-450 enzimlerini inhibe etmez.

Eliminasyon:

Formoterolün idrardan kümülatif atılımı bir kuru toz inhalerden tek inhalasyon sonrasında 12-96 mikrogram doz aralığında lineer artış göstermiştir. Sırası ile ortalama, %8 ve %25 oranındaki doz değişmeden ve total formoterol olarak atılmıştır. 12 sağlıklı gönüllüde tek bir 120 mikrogram doz inhalasyonunu takiben ölçülen plazma konsantrasyonlarına dayanılarak, ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 10 saat olduğu belirlenmiştir. (R,R) ve (S,S) enantiyomerleri idrarda atılan değişmemiş ilacın sırasıyla yaklaşık %40 ve %60'ını temsil etmektedir. İki enantiyomerin oranı araştırılan doz aralığında sabit kalmıştır ve yinelenen dozlardan sonra bir enantiyomerin diğerine kıyasla daha fazla biriktiğine ilişkin kanıt bulunamamıştır. Oral uygulamadan sonra (40-80 mikrogram) dozun %6-%10'sı sağlıklı gönüllülerde idrarda değişmemiş ilaç olarak bulunmuştur ve %8'e varan oranı ise glukuronid olarak geri kazanılmıştır. Oral formoterol dozunun toplam %67'si idrarla (başlıca metabolitleri şeklinde) ve kalanı feçesle atılır. Formoterolün renal klirensi 150 ml/dakika'dır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Formoterolün farmakokinetiği karaciğer yetersizliği olan hastalarda araştırılmamıştır; ancak formoterol büyük ölçüde hepatik metabolizma ile atıldığından, karaciğer yetmezliği olan hastalarda maruziyetin artması beklenebilir.

Glikopironyum

Emilim:

Glikopironyum, biyolojik zarlardan geçişini kısıtlayan ve yavaş, değişken ve eksik gastrointestinal emilimine yol açan bir kuarterner amonyak yapısına sahiptir. Glikopironyum inhalasyonunun ardından, akciğer biyoyararlanımının %10,5 (aktif kömür alımı ile) mutlak biyoyararlanımının %12,8 (aktif kömür olmadan) olması, kısıtlı gastrointestinal absorpsiyonu doğrulamakta ve glikopironyum sistemik maruziyetinin %80'inden fazlasının akciğer absorpsiyonundan kaynaklandığına işaret etmektedir. KOAH hastalarında basınçlı ölçülü doz inhaler ile 12,5 - 50 mikrogram aralığında değişen tekrarlayan günde iki doz inhalasyon sonrasında, glikopironyum sabit hızda çok az sistemik birikim (medyan birikim hızı 2,2-2,5) ile birlikte lineer farmakokinetik sergilemiştir.

Dağılım:

İntravenöz (i.v.) infüzyon ile karşılaştırıldığında inhale glikopironyumun görünen artmış dağılım hacmi (V_z) (6420 L – 323 L), inhalasyon sonrasında daha yavaş eliminasyona işaret etmektedir.

Biyotransformasyon:

Glikopironyumun *in vitro* metabolik paterni (insanlar, köpekler, sıçanlar, fareler ve tavşanların karaciğer mikrozomlarında ve hepatositlerinde) tüm türlerde benzerdir ve ana metabolik reaksiyon, fenil veya siklopentil halkalarının hidroksilasyonudur. Glikopironyum metabolizmasından sorumlu tek enzimin CYP2D6 olduğu bulunmuştur.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülerde glikopironyumun ortalama eliminasyon yarılanma ömrü, i.v. enjeksiyondan yaklaşık 6 saat sonradır, KOAH hastalarında ise sabit durumda inhalasyondan sonra 5-12 saat arasında değişmiştir. Tek bir i.v. glikopironyum enjeksiyonundan sonra, dozun %40'ı 24 saat içerisinde idrar ile atılmıştır. Günde iki kez inhale glikopironyum alan KOAH hastalarında, idrarla atılan dozun oranı sabit durumda %13,0 - %14,5 aralığındadır. Ortalama renal klerens, test edilen tüm dozlarda ve tek ve tekrar edilen inhalasyonda benzer olmuştur (aralık 281-369 mL/dk).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, klasik güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve üreme toksisitesi ile gelişimsel toksisite çalışmalarına dayanılarak, insanlar için özel bir tehlikenin mevcut olmadığını ortaya koymaktadır.

Güvenlilik farmakolojisi:

Telemetri uygulanmış köpeklerde gerçekleştirilen bir inhalasyon çalışmasında, TRİMBOW'un akut etkilerine (kalp atışında hızlanma, kan basıncında azalma, yüksek dozlarda EKG'de değişimler) ana hedef olan sistem kardiyovasküler sistem olmuştur, bu etkiler büyük olasılıkla formoterolün beta2-adrenerjik aktivitesine ve glikopironyumun antimuskarinik aktivitesine bağlıdır. Bileşenler ile tek tek karşılaştırıldığında üçlü kombinasyon halinin daha fazla etkisi olduğuna dair kanıt yoktur.

Tekrar doz toksisitesi:

TRİMBOW ile 13 hafta süreyle sıçanlar ve köpeklerde gerçekleştirilen tekrarlanan doz inhalasyon çalışmalarında, gözlemlenen en önemli değişiklikler, bağışıklık sistemi (muhtemelen beklometazon dipropiyonat ve aktif metaboliti beklometazon-17-monopropiyonatın sistemik kortikosteroid etkileri nedeniyle) ve kardiyovasküler sistem (muhtemelen formoterolün beta2-adrenerjik aktivitesi ve glikopironyumun antimuskarinik aktivitesi ile ilgili) üzerindeki etkiler ile ilgilidir. Üçlü kombinasyonun toksisite profili, toksisite artışı ya da beklenmeyen bulgular ortaya çıkmaksızın bileşenlerin tek başına gösterdiği toksisite profilini yansıtmaktadır.

Üreme ve gelişim toksisitesi:

Beklometazon dipropiyonat/beklometazon-17-monopropiyonat sıçanlarda, gebe kalma oranında, fertilité endeksinde, erken embriyonik gelişim parametrelerinde (tutunma kaybı) azalma, kemikleşmede gecikme ve viseral varyasyon oluşma oranında artış gibi üreme toksisitesi etkilerinden sorumludur; formoterolün beta2-adrenerjik aktivitesi ve glikopironyumun anti-muskarinik aktivitesi ile bağlantılı tokolitik ve anti-muskarinik etkileri ise, gebe sıçanları, gestasyonun son evresinde ve/veya laktasyonun erken evresinde etkileyerek yavru kaybına neden olmuştur.

Genotoksisite:

TRİMBOW'un genotoksisitesi araştırılmamıştır ancak, etkin bileşenler konvansiyonel test sistemlerinde genotoksik aktiviteden yoksundur.

Karsinojenisite:

TRİMBOW ile karsinojenite çalışması gerçekleştirilmemiştir. Ancak 104 haftalık sıçan inhalasyon karsinojenite çalışmasında ve 26 haftalık transjenik TG.rasH2 farelerde gerçekleştirilen oral karsinojenite çalışmasında, glikopironyum bromür hiçbir karsinojenik potansiyel göstermemiştir ve beklometazon dipropiyonat ve formoterol fumarat ile sıçanlarda

gerçekleştirilen uzun süreli çalışmaların verileri klinik olarak ilgili bir karsinojenik potansiyel ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Norfluran (itici)
Susuz etanol
Hidroklorik asit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

120 puf içeren basınçlı kap: 22 ay

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesinin 25°C sıcaklıkta 4 ay süreyle korunduğu kanıtlanmıştır.

Dağıtımdan sonra, tıbbi ürün 25°C'nin altındaki sıcaklıklarda en fazla 4 ay süreyle saklanabilir. Kullanım sırasındaki diğer saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Dağıtımdan önce:

Buzdolabında (2°C – 8°C) saklayınız.

Dondurmayınız.

50°C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakmayınız.

Basınçlı kabı delmeyiniz.

Kullanım esnasındaki saklama koşulları için, bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ölçme valfli basınçlı kutu (alüminyum kaplamalı). Basınçlı kutu, ağızlığı ve doz sayacı (120 puf) veya doz göstergesi ve polipropilen ağızlık kapağı bulunan polipropilen inhaler içerisinde bulunur.

1 kutuda 120 pufluk inhaler mevcuttur.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Eczacılar için:

Hastaya verilmiş tarihi kutunun üzerinde belirtilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

Sağlık çalışanlarına faydası olması bakımından, TRİMBOW kullanım talimatları aşağıda sunulmuştur.

TRİMBOW AEROSOL ÇÖZELTİ KULLANMA TALİMATLARI

İnhalerin hazırlanması

İnhaleri ilk kez kullanmadan önce, inhalerin doğru bir şekilde çalışıp çalışmadığından emin olmak için havaya bir puf sıkınız (hazırlama). 120 pufluk basınçlı kutuları hazırlamadan önce, doz sayacı/göstergesinde 121 sayısı görünmelidir. İnhaler hazırlandıktan sonra, sayaçta 120 yazmalıdır.

İnhalerin kullanılması

İlacı inhale ederken (soluma) ayakta durunuz veya sırtınız dik pozisyonda oturunuz. Aşağıdaki basamaklar takip edilmelidir. ÖNEMLİ: 2 – 5 arası işlemleri çok çabuk yapmayınız.

1. Koruyucu kapağı ağızlıktan çıkarınız ve ağızlığın temiz olduğunu, üzerinde toz, kir veya başka herhangi bir yabancı madde olup olmadığını kontrol ediniz.
2. Ciğerlerinizi boşaltmak amacıyla ağızınızdan mümkün olduğunca yavaş ve derin nefes veriniz.
3. Tüpü alt kısmı yukarı bakacak biçimde dikey halde tutunuz ve ağızlığı ısırmadan dudaklarınızın arasına koyunuz. Dudaklarınızı ağızlığın etrafına ve dilinizi alt kısmına düz bir şekilde yerleştiriniz.
4. Aynı zamanda, ciğerleriniz hava ile dolana kadar ağızınızdan yavaş ve derin nefes alınız (yaklaşık 4-5 saniye sürmelidir). Nefes almaya başladıktan hemen sonra bir puf boşaltmak için inhalerin üst kısmına basınız.
5. Nefesinizi mümkün olduğunca tutunuz ve en sonunda inhale ağızınızdan çıkarıp yavaşça nefes veriniz. İnhalerin içine doğru nefes vermeyiniz.
6. Daha sonra doz sayacındaki veya göstergesindeki sayının uygun şekilde azalıp azalmadığını kontrol ediniz.

İkinci puf için, inhale dik pozisyonda tutunuz, yaklaşık 30 saniye bekleyiniz ve 2-6 arası basamakları tekrar ediniz.

Eğer inhale üst kısmından veya ağızınızın yanlarından buğu geldiğini görürseniz, işlemlere yeniden 2.adımdan başlamalısınız.

Kullanımdan sonra, inhale koruyucu ağızlık kapağını kapatınız ve doz sayacını veya göstergesini kontrol ediniz.

İnhalasyondan sonra ağızınızı su ile çalkalayınız veya gargara yapınız veya dişlerinizi fırçalayınız (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Yeni bir inhale geçilmesi

Doz sayacı veya göstergesi 20'yi gösterdiğinde yeni bir inhale almanız önerilir. Sayaç veya gösterge 0'ı gösterdiğinde, inhale içerisinde tam bir puf verecek kadar ilaç kalmamış olabileceğinden, inhale kullanmayı durdurunuz.

Özel grup hastalar için ilave talimatlar

Eğer elleriniz güçsüz ise, inhale her iki elle tutmak daha kolay olabilir. Bu durumda inhale üst kısmını her iki işaret parmağıyla tutunuz ve alt kısmını da her iki baş parmağınızla tutunuz.

Aerosol aktüasyonunu ve nefes almayı aynı anda gerçekleştirmeyi zor bulan hastalar ilgili kullanma talimatında açıklanan şekilde temizliği yapılan AeroChamber Plus spacer cihazını kullanabilir. İnhale ve spacer cihazının düzgün kullanımı için doktor, hemşire veya

eczacıınıza danışınız. İlacın akciğerlere optimum seviyede ulaştığından emin olunması için tekniğiniz kontrol edilmelidir. AeroChamber Plus kullanan hastalarda bu, aktüasyon ve inhalasyon arasında gecikme olmadan, spacer cihazından tek bir devamlı uzun ve derin nefes alınmasıyla sağlanabilir. Alternatif olarak, etkin maddeyi alabilmek için spacer kullanma talimatında belirtildiği gibi aktüasyondan sonra normal bir şekilde nefes alıp verebilirsiniz (ağızdan). bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 5.2

Temizlik

İnhalelerin düzenli temizliği için haftada bir kez ağızlıktan kapağı çıkarın ve ağızlığın içini ve dışını kuru bir bez ile siliniz. Kutuyu aktüatörden çıkarmayınız ve ağızlığı temizlemek için su veya diğer sıvıları kullanmayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Chiesi İlaç Tic. A.Ş.

Büyükdere Cad. No:122Özsezen İş Merkezi C Blok Kat:3 Esentepe Şişli 34394, İstanbul

Tel: 0212 370 9100

Fax: 0212 370 9127

8. RUHSAT NUMARASI

2018/498

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.09.2018

Ruhsat yenileme tarihi: -

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ