

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trimbow 88 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes poudre pour inhalation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 88 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydrate) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Chaque dose émise contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydrate) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Excipient à effet notoire :

Chaque inhalation contient 9,9 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation

Poudre blanche ou presque blanche contenue dans un inhalateur blanc (NEXThaler).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour.
La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus).

Insuffisance rénale

Trimbow peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 50 à < 80 mL/min/1,73 m²) à modérée (DFG ≥ 30 à < 50 mL/min/1,73 m²). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m²) ou terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m²) (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Mode d'administration

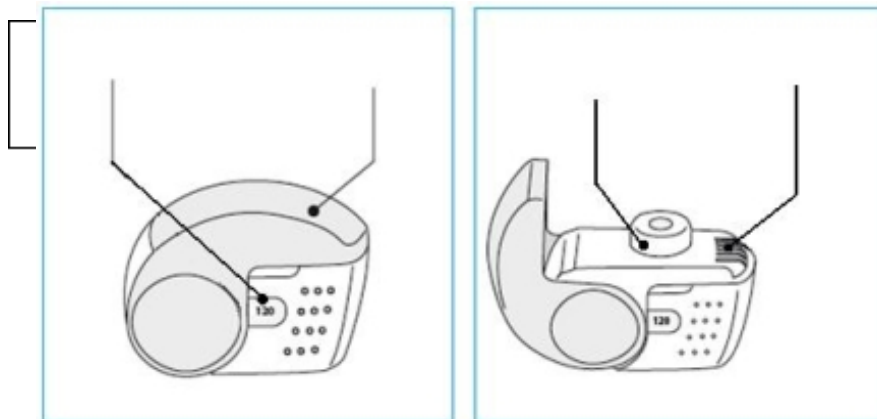
Voie inhalée.

L'inhalateur est déclenché par l'inspiration. Pour une utilisation correcte de Trimbow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte (voir « Instructions d'utilisation » ci-dessous).

Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient.

Il sera recommandé au patient de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans l'avaler ou encore se brosser les dents après chaque inhalation (voir rubrique 4.4).

Instructions d'utilisation



Information des patients utilisant un nouvel inhalateur

- Si le sachet est ouvert ou endommagé, ou si l'inhalateur semble être cassé ou endommagé, le patient doit le rapporter au pharmacien qui le

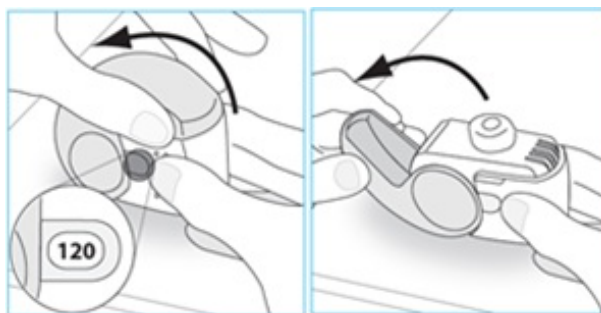
lui a délivré pour en obtenir un nouveau.

- Le patient doit noter la date d'ouverture du sachet sur l'étiquette accolée sur la boîte.
- Le nombre indiqué dans la fenêtre du compteur de doses doit être « 120 ». Si le nombre affiché est inférieur à « 120 », le patient doit rapporter l'inhalateur à la personne qui le lui a délivré pour en obtenir un nouveau.

Utilisation de l'inhalateur

Le patient doit se tenir debout ou assis bien droit lors de l'utilisation de l'inhalateur. Les étapes à suivre sont indiquées ci-dessous.

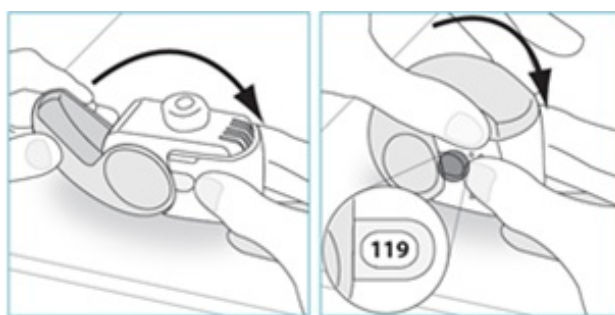
1. Le patient doit tenir l'inhalateur en position verticale, vérifier le nombre de doses (l'inhalateur n'est pas vide tant que le nombre indiqué est compris entre « 1 » et « 120 ») et ouvrir entièrement le couvercle.



2. Le patient doit expirer lentement et aussi profondément qu'il le peut, sans forcer, afin de vider ses poumons.
3. Le patient doit placer ses lèvres autour de l'embout buccal, en veillant à ne pas recouvrir l'orifice d'aération ni inhaler au travers de l'orifice d'aération.
4. Le patient doit inspirer vigoureusement et profondément par la bouche. Il pourra sentir un goût, ou entendre ou ressentir un déclic lors de la prise de la dose.



5. Le patient doit ensuite retirer l'inhalateur de sa bouche, retenir sa respiration aussi longtemps que possible (5 à 10 secondes), puis expirer lentement. Le patient ne doit pas expirer à l'intérieur de l'inhalateur.
6. Après utilisation, le patient doit remettre l'inhalateur en position verticale, fermer soigneusement le couvercle et contrôler le compteur de doses pour vérifier qu'il indique bien une dose de moins.



7. S'il doit prendre une dose supplémentaire, le patient devra recommencer les étapes 1 à 6.

REMARQUE : si le patient n'a pas inhalé au travers de l'inhalateur le nombre d'inhalations indiqué dans la fenêtre, sur la coque, ne diminue pas lorsque le couvercle est refermé. Il doit être indiqué au patient de n'ouvrir le couvercle de l'inhalateur que lorsque cela est nécessaire. Si le patient ouvre et referme le couvercle sans avoir inhalé dans le dispositif, la dose est renvoyée dans le réservoir de poudre à l'intérieur de l'inhalateur. La dose suivante peut être inhalée en toute sécurité.

Nettoyage

En principe, il n'est pas nécessaire de nettoyer l'inhalateur régulièrement. Le patient peut nettoyer l'inhalateur après utilisation à l'aide d'un chiffon ou d'un mouchoir sec, mais il ne doit pas utiliser d'eau ou d'autres liquides.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Trimbow n'est pas destiné au traitement des symptômes aigus

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé en tant que médicament de "secours" pour traiter un bronchospasme ou une exacerbation aiguë.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate (allergie) ont été rapportées après l'administration. En cas d'apparition de signes évocateurs d'une réaction allergique, tels qu'un angioedème (avec dyspnée, trouble de la déglutition, gonflement de la langue, des lèvres et du visage), une urticaire ou un rash cutané, le traitement doit être immédiatement interrompu et un autre traitement doit être instauré.

Bronchospasme paradoxal

Un bronchospasme paradoxal peut survenir se traduisant par une augmentation des sibilants et de la dyspnée immédiatement après l'administration de Trimbow. Il sera traité immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur inhalé à action rapide (traitement dit de "secours"). Le traitement doit être immédiatement interrompu, et la conduite à tenir devra être réévaluée pour envisager, si nécessaire, un traitement alternatif.

Aggravation des symptômes de BPCO

Il est recommandé de ne pas interrompre brusquement le traitement. En l'absence d'efficacité ressentie par le patient, le traitement doit être poursuivi mais une consultation médicale est requise. L'augmentation de la consommation de bronchodilatateurs en traitement dit de "secours" pour soulager les symptômes aigus reflète une déstabilisation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement. L'aggravation soudaine ou évolutive des symptômes étant susceptible de menacer le pronostic vital, une consultation médicale rapide est nécessaire.

Effets cardiovasculaires

En raison de la présence d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action, la prudence est requise chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque, et plus particulièrement en cas de bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré, tachyarythmie (y compris fibrillation auriculaire), sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie hypertrophique obstructive, cardiopathie sévère (infarctus du myocarde récent, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive), artériopathie (artériosclérose), hypertension artérielle ou anévrisme.

La prudence est également requise chez les patients présentant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QTc (QTc > 450 millisecondes chez les hommes ou > 470 millisecondes chez les femmes), qu'il soit congénital ou d'origine médicamenteuse. Les patients ayant des affections cardiovasculaires connues n'ont pas été inclus dans les études cliniques réalisés avec Trimbow.

En cas d'utilisation programmée d'anesthésiques halogénés, l'utilisation de Trimbow doit être suspendue pendant au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie en raison du risque de survenue d'arythmies cardiaques.

La prudence est également requise lors du traitement des patients présentant une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome ou une hypokaliémie non traitée.

Risque de pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonies, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risque de survenue de pneumonie.

Effets systémiques des corticostéroïdes

Des effets systémiques peuvent se produire avec tout corticostéroïde inhalé, en particulier lorsque des doses élevées sont prescrites sur une longue durée. La dose quotidienne de Trimbow correspond à une dose moyenne de corticostéroïde inhalé ; par ailleurs, la survenue de ces effets est bien moins probable qu'avec des corticostéroïdes oraux. Les effets systémiques éventuels comprennent : syndrome de Cushing, manifestations cushingoïdes, inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux, notamment une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou un comportement agressif (en particulier chez l'enfant). Il est donc important de vérifier régulièrement la tolérance du traitement.

Trimbow doit être administré avec prudence chez les patients présentant une tuberculose active ou latente et chez les patients présentant des infections respiratoires fongiques ou virales.

Hypokaliémie

Le traitement par bêta-2-agoniste peut provoquer une hypokaliémie potentiellement grave, qui est susceptible d'engendrer des effets indésirables cardiovasculaires. Une prudence particulière est requise chez les patients présentant une atteinte sévère, car le risque d'hypokaliémie peut être potentialisé par l'hypoxémie. L'administration concomitante d'autres médicaments pouvant induire une hypokaliémie, comme les dérivés xanthiques, les corticostéroïdes et les diurétiques (voir rubrique 4.5) peut également majorer ce risque. La prudence est également recommandée en cas d'utilisation multiples de bronchodilatateurs en traitement de secours. Dans ce cas, il est recommandé de surveiller la kaliémie.

Hyperglycémie

L'inhalation de formotérol peut entraîner une augmentation de la glycémie. La glycémie doit donc être surveillée au cours du traitement selon les recommandations dans la prise en charge des patients diabétiques.

Effet anticholinergique

Le glycopyrronium doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé, une hyperplasie de la prostate ou une rétention urinaire. Il convient d'informer les patients des signes annonciateurs d'un glaucome aigu à angle fermé et de leur préciser qu'en cas d'apparition de tels symptômes ils doivent arrêter le traitement et contacter immédiatement leur médecin. Par ailleurs, en raison de la présence de l'anticholinergique glycopyrronium, l'administration concomitante au long cours avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Patients présentant une insuffisance rénale sévère

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patient dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation de Trimbow ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 5.2). La survenue d'effets indésirables éventuels devra être particulièrement surveillée chez ces patients.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de Trimbow chez les patients insuffisants hépatiques sévères ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 5.2). La survenue d'effets indésirables éventuels devra être particulièrement surveillée chez ces patients.

Prévention des candidoses oropharyngées

Afin de réduire le risque de candidose oropharyngée, il sera conseillé aux patients de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans l'avalier ou encore de se brosser les dents après avoir inhalé la dose prescrite.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel survenant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Présence de lactose

Ce médicament contient du lactose.

Le lactose contient de petites quantités de protéines de lait, ce qui peut provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Le glycopyrronium étant éliminé principalement par voie urinaire, le risque potentiel d'interactions avec les médicaments agissant sur la clairance rénale n'est pas exclu (voir rubrique 5.2).

Le retentissement de l'inhibition des transporteurs de cations organiques rénaux sur l'élimination du glycopyrronium inhalé, a été étudié en utilisant la cimétidine (inhibiteurs des transporteurs OCT2 et MATE1). Cette étude a montré une augmentation modeste de l'exposition systémique (ASC_{0-t}) du glycopyrronium de l'ordre de 16 %, et une légère diminution de son élimination rénale, de l'ordre de 20 %, en relation avec l'administration concomitante de la cimétidine.

Le métabolisme de la béclométhasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables. Néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (ex : ritonavir, cobicistat), la possibilité d'effets systémiques ne peut pas être exclue. La prudence est requise et une surveillance adaptée est recommandée en cas de traitements concomitants.

Interactions pharmacodynamiques

Liées au formotérol

Les bêtabloquants non cardiosélectifs (y compris en collyres) doivent être évités chez les patients traités par le formotérol inhalé. En cas d'administration par nécessité absolue, ils peuvent exercer un effet antagoniste diminuant l'efficacité du formotérol.

La prudence est requise en cas d'administration concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques avec le formotérol en raison de l'effet additif qui peut en résulter.

Le traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procainamide, les antihistaminiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les antidépresseurs tricycliques et les phénothiazines peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et augmenter le risque d'arythmies ventriculaires. Par ailleurs, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent réduire la tolérance cardiaque des bêta-2-sympathomimétiques.

Le traitement concomitant avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou les médicaments ayant des propriétés similaires, tels que la furazolidone et la procarbazine, peut favoriser la survenue de crises hypertensives.

L'administration concomitante d'hydrocarbures halogénés augmente le risque de d'arythmie.

L'administration concomitante de dérivés xanthiques, de corticostéroïdes ou de diurétiques potentialise l'effet hypokaliémiant potentiel des bêta-2-agonistes (voir rubrique 4.4). L'hypokaliémie peut favoriser le risque d'arythmies chez les patients traités par des digitaliques.

Liées au glycopyrronium

L'administration concomitante au long cours de Trimbow avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Trimbow chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les glucocorticoïdes sont connus pour exercer des effets en phase de gestation précoce, tandis que les bêta-2-sympathomimétiques comme le formotérol exercent un effet tocolytique. Par mesure de précaution, il est donc préférable d'éviter l'utilisation de Trimbow pendant la grossesse et lors de l'accouchement.

Trimbow ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus pour la femme enceinte l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. La fonction surrénalienne des nourrissons et des nouveau-nés de mères traitées par des doses importantes devra être surveillée.

Allaitement

Aucune donnée clinique pertinente n'est disponible concernant l'utilisation de Trimbow pendant l'allaitement.

Les glucocorticoïdes sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion du dipropionate de béclométhasone et ses métabolites dans le lait maternel est donc probable.

On ne sait pas si le formotérol et le glycopyrronium (ainsi que leurs métabolites) sont excrétés dans le lait maternel. Néanmoins, ils ont été détectés dans le lait des femelles animales allaitant. Les anticholinergiques tels que le glycopyrronium pourraient inhiber la lactation.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Trimbow en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'étude spécifique concernant les effets de Trimbow sur la fertilité chez l'homme. Les études effectuées chez l'animal ont montré un effet délétère sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Trimbow n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans une étude sur 4 semaines, le profil de sécurité de Trimbow poudre pour inhalation était similaire à celui observé avec Trimbow solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme avec Trimbow solution pour inhalation en flacon pressurisé sont, respectivement, la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 % et 0,2 %), déjà décrites avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la sécheresse buccale (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques. De même, une sécheresse buccale a été rapportée chez 2 patients (0,6 %) avec Trimbow poudre pour inhalation. Chez les patients asthmatiques, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables de l'association dipropionate de béclométasone/formotérol/glycopyrronium survenus au cours des études cliniques et depuis la commercialisation ainsi que les effets indésirables observés avec chacun des composants commercialisés sont indiqués ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Classes de systèmes d'organes MedDRA | Effets indésirables | Fréquence |
|---|---|------------------------|
| Infections et infestations | Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale ¹ , infection des voies urinaires ¹ , rhinopharyngite ¹ | Fréquent |
| | Grippe ¹ , mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, (oro)pharyngite fongique, sinusite ¹ , rhinite ¹ , gastroentérite ¹ , candidose vulvovaginale ¹ | Peu fréquent |
| | Mycoses des voies respiratoires basses | Rare |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Granulopénie ¹ | Peu fréquent |
| | Thrombopénie ¹ | Très rare |
| Affections du système immunitaire | Dermatite allergique ¹ | Peu fréquent |
| | Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx | Rare |
| Affections endocriniennes | Inhibition des fonctions surrénaliennes ¹ | Très rare |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hypokaliémie, hyperglycémie | Peu fréquent |
| | Baisse de l'appétit | Rare |
| Affections psychiatriques | Impatiences ¹ | Peu fréquent |
| | Hyperactivité psychomotrice ¹ , troubles du sommeil ¹ , anxiété, syndrome dépressif ¹ , agression ¹ , troubles du comportement (principalement chez l'enfant) ¹ | Fréquence indéterminée |
| | Insomnie | Rare |

| | | |
|---|--|------------------------|
| Affections du système nerveux | Céphalée | Fréquent |
| | Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie ¹ , hypoesthésie ¹ | Peu fréquent |
| | Hypersomnie | Rare |
| Affections oculaires | Vision floue ¹ (voir également rubrique 4.4) | Fréquence indéterminée |
| | Glaucome ¹ , cataracte ¹ | Très rare |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Inflammation de la trompe d'Eustache ¹ | Peu fréquent |
| Affections cardiaques | Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyrythmie ¹ , palpitations | Peu fréquent |
| | Angor (stable ¹ et instable), extrasystoles (ventriculaires ¹ et supraventriculaires), tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale | Rare |
| Affections vasculaires | Hyperhémie ¹ , bouffée vaso-motrice ¹ , hypertension artérielle | Peu fréquent |
| | Hématome | Rare |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Dysphonie | Fréquent |
| | Crise d'asthme ¹ , toux, toux productive ¹ , irritation de la gorge, épistaxis ¹ , érythème pharyngé | Peu fréquent |
| | Bronchospasme paradoxal ¹ , exacerbation de l'asthme, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, gorge sèche | Rare |
| | Dyspnée ¹ | Très rare |
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée ¹ , sécheresse buccale, dysphagie ¹ , nausées, dyspepsie ¹ , sensation de brûlure des lèvres ¹ , caries dentaires ¹ , stomatite (aphteuse) | Peu fréquent |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Rash ¹ , urticaire, prurit, hyperhidrose ¹ | Peu fréquent |
| | Angioœdème ¹ | Rare |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses ¹ , douleur musculosquelettique du thorax ¹ | Peu fréquent |
| | Retard de croissance ¹ | Très rare |
| Affections du rein et des voies urinaires | Dysurie, rétention urinaire, néphrite ¹ | Rare |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue ¹ | Peu fréquent |
| | Asthénie | Rare |
| | Œdèmes périphériques ¹ | Très rare |
| Investigations | Protéine C-réactive augmentée ¹ , numération plaquettaire augmentée ¹ , acides gras libres augmentés ¹ , insuline sanguine augmentée ¹ , acidocétose ¹ , diminution de la cortisolémie ¹ | Peu fréquent |
| | Augmentation de la pression artérielle ¹ , diminution de la pression artérielle ¹ | Rare |
| | Diminution de la densité osseuse ¹ | Très rare |

¹ Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbow

Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au :

Dipropionate de béclométazone

Pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue.

Formotérol

Hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique.

Glycopyrronium

Glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le surdosage de Trimbow peut engendrer des signes et symptômes dus aux actions pharmacologiques de chacun de ses composants, y compris ceux observés en cas de surdosage des bêta-2-agonistes ou des anticholinergiques et correspondant aux effets connus de la classe des corticostéroïdes inhalés (voir rubrique 4.4). La conduite à tenir en cas de surdosage, est le traitement symptomatique et une surveillance adaptée si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, adrénergiques en association avec anticholinergiques, incluant les associations triples avec des corticostéroïdes, Code ATC : R03AL09.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Trimbow est une poudre sèche contenant du dipropionate de béclométhasone, du formotérol et du glycopyrronium (DPB/FF/G). Trimbow délivre un aérosol de particules extrafines et un dépôt pulmonaire superposable pour les trois composants. Les tailles des particules d'aérosol émises à la sortie de l'embout buccal de Trimbow sont en moyenne plus petites que celles des formulations "non extrafines", ce qui confère un effet pharmacodynamique du dipropionate de béclométhasone, plus important comparativement aux formulations "non extrafines" (100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone particules "extrafines" de Trimbow équivalent à 250 microgrammes de dipropionate de béclométhasone d'une formulation "non extrafine").

Dipropionate de béclométhasone

Le dipropionate de béclométhasone administré par inhalation aux doses recommandées exerce une activité glucocorticoïde anti-inflammatoire au niveau pulmonaire. Les glucocorticoïdes sont couramment utilisés en tant qu'anti-inflammatoire dans les affections chroniques des voies aériennes à composante inflammatoire. Ils agissent en se liant aux récepteurs des glucocorticoïdes présents dans le cytoplasme, et augmentent la transcription des gènes codant pour les protéines anti-inflammatoires.

Formotérol

Le formotérol est un agoniste bêta-2-adrénergique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques chez les patients présentant une bronchoconstriction réversible. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1-3 minutes après l'inhalation, et persiste pendant 12 heures après administration d'une dose unique.

Glycopyrronium

Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (anticholinergique) de longue durée d'action de haute affinité utilisé par inhalation comme traitement bronchodilatateur. Le glycopyrronium agit en bloquant l'action bronchoconstrictrice de l'acétylcholine sur les cellules du muscle lisse des voies respiratoires, dilatant ainsi les bronches. Le bromure de glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de haute affinité disposant, chez l'homme, d'une sélectivité plus de 4 fois supérieure pour les récepteurs M3 que pour les récepteurs M2, comme cela a été démontré.

Efficacité et sécurité cliniques

Trimbow poudre pour inhalation

Le programme de développement de Trimbow poudre pour inhalation a été mené avec le DPB/FF/G 88/5/9 et comprenait une étude de non-infériorité sur 4 semaines. L'étude TRI-D était une étude croisée à 3 permutations, multicentrique, randomisée, en double aveugle, avec double placebo et contrôlée contre comparateurs actifs. Elle a comparé 3 périodes de traitement, de 4 semaines chacune, par DPB/FF/G poudre pour

inhalation, DPB/FF/G solution pour inhalation en flacon pressurisé et une association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol 100/6 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé chez des patients présentant une BPCO stable modérée à sévère. Chaque traitement était administré à la posologie de 2 inhalations deux fois par jour et séparé par une période de « wash-out » de 2 semaines. Les 2 critères d'efficacité principaux étaient l'évolution par rapport à l'inclusion de l'ASC_{0-12h} du VEMS normalisé en fonction du temps et du VEMS résiduel (24 heures après prise du traitement) au 28^{ème} jour.

Effets sur la fonction pulmonaire

Trois-cent-soixante-six (366) patients ont été randomisés. La non-infériorité du DPB/FF/G poudre pour inhalation par rapport au DPB/FF/G solution pour inhalation en flacon pressurisé a été démontrée pour les deux critères d'efficacité principaux, les limites inférieures de l'intervalle de confiance des différences moyennes ajustées ayant été supérieures au seuil de non-infériorité de -50 mL. Les différences moyennes ajustées (IC à 95 %) ont été de -20 mL (-35 ; -6) pour l'ASC_{0-12h} du VEMS et de 3 mL (-15 ; 20) pour le VEMS résiduel (24 heures après prise du traitement) au 28^{ème} jour.

Le DPB/FF/G poudre pour inhalation et le DPB/FF/G solution pour inhalation en flacon pressurisé ont tous les deux amélioré significativement l'ASC_{0-12h} du VEMS par rapport à l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol solution pour inhalation en flacon pressurisé, de respectivement 85 mL (IC à 95 % : 70 ; 99) et 105 mL (IC à 95 % : 90 ; 120), ($p < 0,001$ dans les deux cas).

Débit inspiratoire

Une étude a été menée en ouvert contre placebo afin de vérifier si le débit inspiratoire généré par l'inhalateur n'était pas influencé par l'âge du patient, la pathologie ou sa sévérité, et si l'activation du dispositif et l'administration des substances actives pouvaient être obtenues chez tous les patients. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients dans chaque groupe d'âge et de pathologie, capables d'activer l'inhalateur. Au total, quatre-vingt-neuf (89) patients, âgés de 5 à 84 ans, incluant des patients présentant un asthme modéré et sévère (VEMS > 60 % et ≤ 60 % de la valeur prédite) et des patients présentant une BPCO modérée et sévère (VEMS ≥ 50 % et < 50 % de la valeur prédite), ont participé à l'étude. Tous les patients, quel que soit leur âge, la pathologie et sa sévérité, ont été capables de générer un débit inspiratoire suffisant pour activer l'inhalateur. Dans une autre étude menée en ouvert contre placebo, les patients présentant une BPCO légère à sévère, quel que soit leur restriction fonctionnelle, ont été capables d'activer et d'utiliser efficacement l'inhalateur.

Trimbow solution pour inhalation en flacon pressurisé

Le programme de développement de Trimbow solution pour inhalation en flacon pressurisé dans la BPCO a été mené avec le DPB/FF/G 87/5/9 et comprenait deux études contrôlées contre comparateur actif d'une durée de 52 semaines. L'étude TRILOGY a comparé le DPB/FF/G à une association fixe de dipropionate de béclométasone/formotérol 100/6 microgrammes administrée à la dose de deux inhalations deux fois par jour (1 368 patients randomisés). L'étude TRINITY a comparé le DPB/FF/G au tiotropium 18 microgrammes en poudre pour inhalation en gélule, administré à la dose d'une inhalation par jour. L'étude comprenait également un groupe comparateur dans lequel les patients étaient traités par une association triple de produits séparés : association fixe de dipropionate de béclométasone/formotérol 100/6 microgrammes (correspondant à une dose délivrée de 84,6/5,0 microgrammes) à la dose de deux inhalations deux fois par jour et tiotropium 18 microgrammes en poudre pour inhalation en gélule à la dose d'une inhalation par jour (2 691 patients randomisés). L'étude TRIBUTE a comparé le DPB/FF/G à une association fixe d'indacatérol/glycopyrronium 85/43 microgrammes en poudre pour inhalation en gélule, administrée à la dose d'une inhalation par jour (1 532 patients randomisés).

Réduction des exacerbations de BPCO

Le taux d'exacerbations modérées/sévères à la 52^{ème} semaine dans le groupe traité par DPB/FF/G était réduit de 23 % en comparaison au groupe traité par l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol (0,41 contre 0,53 événement par patient par an ; $p = 0,005$), de 20 % en comparaison avec le tiotropium (0,46 contre 0,57 événement par patient par an ; $p = 0,003$) et de 15 % en comparaison avec l'association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium (0,50 contre 0,59 événement par patient par an ; $p = 0,043$). Il n'a pas été observé de différence entre le groupe traité par DPB/FF/G et celui traité par l'association triple administrée avec les produits séparés : association fixe de dipropionate de béclométasone/formotérol et tiotropium (exacerbations modérées/sévères : 0,46 contre 0,45 événement par patient par an).

Effets sur la fonction pulmonaire

Le VEMS pré-dose était amélioré de 71 mL au 28^{ème} jour de traitement, de 81 mL à la 26^{ème} semaine de traitement et de 63 mL à la 52^{ème} semaine de traitement dans le groupe traité par DPB/FF/G comparativement au groupe traité par l'association fixe de dipropionate de béclométasone et de formotérol. Le VEMS pré-dose était amélioré de 51 mL à la 26^{ème} semaine de traitement et de 61 mL à la 52^{ème} semaine de traitement dans le groupe traité par DPB/FF/G comparativement au groupe traité par tiotropium. Ces améliorations étaient statistiquement significatives ($p < 0,001$). Le VEMS pré-dose moyen était amélioré de 22 mL sur les 52 semaines de traitement dans le groupe traité par DPB/FF/G comparativement au groupe traité par l'association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium ($p = 0,018$). Bien que n'étant pas statistiquement significatives, des améliorations similaires ont été observées aux semaines 26 et 52.

Aucune différence n'a été observée entre le groupe traité par DPB/FF/G et celui traité par l'association triple administrée avec les produits séparés : association fixe de dipropionate de béclométasone/formotérol et tiotropium (différence de 3 mL du VEMS pré-dose à la 52^{ème} semaine de traitement).

Résultats sur les symptômes

L'amélioration de la qualité de vie (mesurée d'après le score total au questionnaire respiratoire de l'hôpital Saint George [SGRQ, *Saint George Respiratory Questionnaire*]) était supérieure dans le groupe traité par DPB/FF/G comparativement au groupe traité par l'association fixe de dipropionate de béclométasone/formotérol, au groupe traité par tiotropium seul et au groupe traité par l'association fixe d'indacatérol/glycopyrronium (différences statistiquement significatives).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées dans la BPCO avec Trimbow dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Trimbow – association fixe

La pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone (et de son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone), du formotérol et du bromure de glycopyrronium a été évaluée dans une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains en comparant Trimbow poudre pour inhalation à la formulation en solution pour inhalation en flacon pressurisé, les deux délivrant une dose de 100/6/12,5 µg/inhalation de dipropionate

de béclo­mé­ta­so­ne, fu­ma­ra­te de for­mo­té­ro­l et bro­mu­re de gly­co­pyr­ro­ni­um (8 in­ha­la­tions cor­re­spon­dant à une dose to­ta­le de 800/48/100 µg). L'ex­po­si­tion sys­té­mi­que to­ta­le re­la­tive a été é­va­lu­ée sans uti­li­ser de char­bon ac­tif in­gé­ré afin de tenir com­pte de l'ab­sorp­tion de la sub­stance ac­tive à la fois au ni­veau pul­mo­naire et au ni­veau du tractus gas­tro-in­tes­ti­nal. La bio­dis­po­ni­bi­li­té pul­mo­naire re­la­tive a été é­va­lu­ée en uti­li­san­te le char­bon ac­tif in­gé­ré afin d'ex­clu­re l'ab­sorp­tion gas­tro-in­tes­ti­nale de la sub­stance ac­tive.

Le di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne a été ra­pi­de­ment ab­sorbé, avec un pic de con­cen­tra­tion plas­ma­tique at­teint 10 mi­nu­tes après ad­mi­nis­tra­tion, avec Trim­bow pou­dre pour in­ha­la­tion com­me avec la so­lu­tion pour in­ha­la­tion en fla­con pres­surisé. L'ad­mi­nis­tra­tion de la pou­dre pour in­ha­la­tion a con­du­it à une aug­men­ta­tion de l'ex­po­si­tion sys­té­mi­que to­ta­le (d'un fac­teur 1,2 pour la C_{max} et 2,4 pour l' ASC_{0-t}) et de la bio­dis­po­ni­bi­li­té pul­mo­naire (d'un fac­teur 1,3 pour la C_{max} et 2,5 pour l' ASC_{0-t}) en com­pa­rai­son avec la so­lu­tion pour in­ha­la­tion en fla­con pres­surisé. Le 17-mono­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne est ap­pa­ru ra­pi­de­ment, avec un pic de con­cen­tra­tion plas­ma­tique at­teint en­vi­ron 15-30 mi­nu­tes après ad­mi­nis­tra­tion du mé­dicament. L'ad­mi­nis­tra­tion de la pou­dre pour in­ha­la­tion a con­du­it à une lé­gère ré­duc­tion de l'ex­po­si­tion sys­té­mi­que to­ta­le en com­pa­rai­son avec la so­lu­tion pour in­ha­la­tion en fla­con pres­surisé (-17 % pour la C_{max} et -16 % pour l' ASC_{0-t}) tan­dis que la bio­dis­po­ni­bi­li­té pul­mo­naire a été é­qui­va­lente pour l' ASC_{0-t} mais lé­gère­ment plus faible pour la C_{max} (-13 %).

Le for­mo­té­ro­l a été ra­pi­de­ment ab­sorbé, avec un pic de con­cen­tra­tion plas­ma­tique at­teint 10 mi­nu­tes après ad­mi­nis­tra­tion, avec la pou­dre pour in­ha­la­tion com­me avec la so­lu­tion pour in­ha­la­tion en fla­con pres­surisé. L'ad­mi­nis­tra­tion de la pou­dre pour in­ha­la­tion a con­du­it à une aug­men­ta­tion de l'ex­po­si­tion sys­té­mi­que to­ta­le (d'un fac­teur 1,6 pour la C_{max} et 1,2 pour l' ASC_{0-t}) et de la bio­dis­po­ni­bi­li­té pul­mo­naire (d'un fac­teur 1,8 pour la C_{max} et 1,9 pour l' ASC_{0-t}) en com­pa­rai­son avec la so­lu­tion pour in­ha­la­tion en fla­con pres­surisé.

Le pro­fil phar­ma­co­ci­né­ti­que du bro­mu­re de gly­co­pyr­ro­ni­um s'est carac­té­ri­sé par une ab­sorp­tion ra­pi­de, avec un pic de con­cen­tra­tion plas­ma­tique at­teint 10 mi­nu­tes après ad­mi­nis­tra­tion, avec la pou­dre pour in­ha­la­tion com­me avec la so­lu­tion pour in­ha­la­tion en fla­con pres­surisé. L'ex­po­si­tion sys­té­mi­que to­ta­le ré­sul­tante a été é­qui­va­lente avec la pou­dre pour in­ha­la­tion com­pa­ra­ti­ve­ment à la so­lu­tion pour in­ha­la­tion en fla­con pres­surisé, mais 2,2 fois su­pé­rieure lors­qu'elle a été é­va­lu­ée avec la con­cen­tra­tion ma­xi­male. La bio­dis­po­ni­bi­li­té pul­mo­naire a été plus é­levée avec la pou­dre pour in­ha­la­tion, avec une aug­men­ta­tion d'un fac­teur 2,9 de la C_{max} et une aug­men­ta­tion d'un fac­teur 1,2 de l' ASC_{0-t} .

Insuffisance rénale

Il n'a pas été ob­ser­vé de mo­di­fi­ca­tion de l'ex­po­si­tion sys­té­mi­que (ASC_{0-t}) du di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne, de son mé­ta­bo­lite 17-mono­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne et du for­mo­té­ro­l en cas d'in­sus­fi­sance ré­nale lé­gère à sé­vère. Il n'a pas été rap­por­té de mo­di­fi­ca­tion ci­né­ti­que du gly­co­pyr­ro­ni­um chez les su­jets pré­sen­tant une in­sus­fi­sance ré­nale lé­gère ou mo­dé­rée. Ce­pen­dant, l'ex­po­si­tion sys­té­mi­que to­ta­le a été aug­men­tée jus­qu'à 2,5 fois chez les pa­tients pré­sen­tant une in­sus­fi­sance ré­nale sé­vère (dé­bit de fil­tra­tion glo­mé­ru­laire in­fé­rieur à 30 mL/min/1,73 m²), en re­la­tion avec la ré­duc­tion sig­ni­fi­ca­tive de l'é­li­mi­na­tion urinaire (ré­duc­tion d'en­vi­ron 90 % de la clairance ré­nale du gly­co­pyr­ro­ni­um). Les es­ti­ma­tions à partir d'un mo­dèle phar­ma­co­ci­né­ti­que ont mon­tré que, même en pré­sen­ce de valeurs ex­trêmes des co­va­riables (masse cor­po­relle in­fé­rieure à 40 kg asso­ciée à un dé­bit de fil­tra­tion glo­mé­ru­laire in­fé­rieur à 27 mL/min/1,73 m²), l'ex­po­si­tion aux sub­stances ac­tives de Trim­bow res­ta­it dans un in­ter­val­le d'en­vi­ron 2,5 fois l'ex­po­si­tion me­su­rée chez un pa­tient stan­dard pour le­quel les co­va­riables avai­ent des valeurs mé­dia­nes.

Dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne

Le di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne est une pro­dro­gue de faible af­fi­ni­té pour les ré­cep­teurs des glu­co­cor­ti­coï­des. Il est hy­dro­ly­sé par des en­zy­mes es­té­ra­ses en un mé­ta­bo­lite ac­tif, le 17-mono­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne, dont l'ac­ti­vité anti-in­flam­ma­toire to­pi­que est plus puis­sante que le di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne.

Absorption, distribution et biotransformation

Le di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne in­ha­lé est ra­pi­de­ment ab­sorbé au ni­veau pul­mo­naire. Avant d'être ab­sorbé, il est lar­ge­ment mé­ta­bo­li­sé en 17-mono­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne par les en­zy­mes es­té­ra­ses tis­su­laires. La dis­po­ni­bi­li­té sys­té­mi­que du mé­ta­bo­lite ac­tif ré­sulte de l'ab­sorp­tion pul­mo­naire (36 %) et de l'ab­sorp­tion diges­tive de la dose dé­glu­tie. La bio­dis­po­ni­bi­li­té du di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne dé­glu­ti est né­gligeable. Ce­pen­dant, du fait de l'im­por­tante trans­for­ma­tion pré-sys­té­mi­que en 17-mono­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne, seu­le­ment en­vi­ron 41 % de la dose ad­mi­nis­trée est ab­sorbée sous la forme du mé­ta­bo­lite ac­tif. L'ex­po­si­tion sys­té­mi­que aug­men­te de fa­çon *quasi* linéaire avec l'aug­men­ta­tion de la dose in­ha­lée. La bio­dis­po­ni­bi­li­té ab­so­lue après in­ha­la­tion est d'en­vi­ron 2 % de la dose no­mi­nale pour le di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne in­chan­gé et d'en­vi­ron 62 % pour le 17-mono­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne. Après ad­mi­nis­tra­tion in­tra­veineuse, la phar­ma­co­ci­né­ti­que du di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne et de son mé­ta­bo­lite ac­tif est carac­té­ri­sée par une clairance plas­ma­tique é­levée (res­pec­tive­ment 150 et 120 L/h), un faible vo­lume de dis­tri­bu­tion à l'état d'é­qui­li­bre du di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne (20 L) et un vo­lume de dis­tri­bu­tion tis­su­laire plus im­por­tant pour son mé­ta­bo­lite ac­tif (424 L). Le taux de liai­son aux pro­tei­nes plas­ma­tiques est mo­dé­ré­ment é­levé.

Élimination

Le di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne est ex­cré­té prin­ci­pa­le­ment par voie fé­cale et essen­tiel­le­ment sous forme de mé­ta­bo­lites po­laires. L'ex­cré­tion ré­nale du di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne et de ses mé­ta­bo­lites est né­gligeable. La demi-vie d'é­li­mi­na­tion ter­mi­nale du di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne est de 0,5 heure et celle du 17-mono­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne est de 2,7 heures.

Insuffisance hépatique

La phar­ma­co­ci­né­ti­que du di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne n'a pas été étu­di­ée chez les pa­tients pré­sen­tant une in­sus­fi­sance hé­pa­tique. Néan­moins, dans la me­sure où le di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne est très ra­pi­de­ment mé­ta­bo­li­sé par les en­zy­mes es­té­ra­ses in­tes­ti­nales, sé­riques, pul­mo­naires et hé­pa­tiques en com­po­sés po­laires : 21-mono­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne, 17-mono­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne et bé­clo­mé­ta­so­ne, il n'est *a priori* pas at­ten­du de mo­di­fi­ca­tion de la phar­ma­co­ci­né­ti­que et du pro­fil de sé­cu­ri­té du di­pro­pi­o­na­te de bé­clo­mé­ta­so­ne en cas d'in­sus­fi­sance hé­pa­tique.

Formotérol

Absorption et distribution

Après in­ha­la­tion, le for­mo­té­ro­l est ab­sorbé à la fois au ni­veau des pou­mons et du tube diges­tif. La frac­tion d'une dose in­ha­lée qui est dé­glu­tie après ad­mi­nis­tra­tion à l'aide d'un aé­ro­sol doseur est com­prise en­tre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la frac­tion dé­glu­tie sont ab­sorbés au ni­veau du tube diges­tif. Les con­cen­tra­tions plas­ma­tiques ma­xi­males de la sub­stance ac­tive in­chan­gée sont at­teintes en­tre 0,5 à 1 heure après l'ad­mi­nis­tra­tion orale. Le taux de liai­son du for­mo­té­ro­l aux pro­tei­nes plas­ma­tiques se situe en­tre 61 % et 64 %, dont en­vi­ron 34 % liés à l'al­bu­mine. La liai­son aux pro­tei­nes plas­ma­tiques n'est pas sa­tu­rée dans l'in­ter­val­le des con­cen­tra­tions cor­re­spon­dant aux doses thé­ra­peu­tiques. La demi-vie d'é­li­mi­na­tion me­su­rée après ad­mi­nis­tra­tion orale est de 2-3 heures. L'ab­sorp­tion du for­mo­té­ro­l est linéaire après in­ha­la­tion de 12 à 96 mi­cro­grammes de for­mo­té­ro­l.

Biotransformation

Le for­mo­té­ro­l est lar­ge­ment mé­ta­bo­li­sé, par con­ju­ga­i­son di­rec­te au ni­veau du grou­pe­ment hy­droxyle phé­no­lique. Le glu­cu­ro­con­ju­gué qui en ré­sulte est in­ac­tif. La deuxième prin­ci­pale voie de mé­ta­bo­li­sa­tion est une O-dé­mé­thy­la­tion suivie d'une con­ju­ga­i­son au ni­veau du grou­pe­ment phé­no­lique 2'-hy­droxyle. Les iso­en­zy­mes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cy­to­chrome P450 in­ter­viennent dans la O-dé­mé­thy­la­tion du for­mo­té­ro­l. Le mé­ta­bo­li­sa­tion est essen­tiel­le­ment hé­pa­tique. Le for­mo­té­ro­l n'exerce pas d'effet in­hi­bi­teur sur les en­zy­mes du CYP450 aux con­cen­tra­tions cor­re­spon­dant aux doses thé­ra­peu­tiques.

Élimination

L'ex­cré­tion urinaire du for­mo­té­ro­l après une in­ha­la­tion unique à l'aide d'un in­ha­la­teur de pou­dre sèche a aug­men­té de fa­çon linéaire dans l'in­ter­val­le de doses ad­mi­nis­trées de 12 à 96 mi­cro­grammes. En moyenne, 8 % de la dose ont été ex­cré­tés sous forme in­chan­gée et 25 % sous forme de for­mo­té­ro­l total. D'après les con­cen­tra­tions plas­ma­tiques me­su­rées après in­ha­la­tion d'une dose unique de 120 mi­cro­grammes par 12 su­jets sains, la demi-vie d'é­li­mi­na­tion ter­mi­nale moyenne a été é­va­lu­ée à 10 heures. Les é­na­ntio­mères (R,R) et (S,S) repré­sen­taient res­pec­tive­ment 40 % et 60 %

environ de la substance active inchangée excrétée dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères est restée constante dans l'intervalle de doses étudiées et il n'a pas été mis en évidence d'accumulation préférentielle de l'un ou l'autre énantiomère après administration répétée. Après administration orale (40 à 80 microgrammes), 6 % à 10 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de substance active inchangée chez les sujets sains ; jusqu'à 8 % de la dose ont été retrouvés sous forme de glucuroconjugué. Au total, 67 % d'une dose orale de formotérol sont excrétés dans les urines (principalement sous forme de métabolites), le reste étant excrété dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 mL/min.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, dans la mesure où le formotérol est principalement éliminé par métabolisme hépatique, une augmentation de l'exposition est attendue chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Glycopyrronium

Absorption et distribution

Le glycopyrronium est un ammonium quaternaire qui diffuse peu au travers des membranes biologiques et dont l'absorption gastro-intestinale est lente, variable et incomplète. Après inhalation du glycopyrronium, la biodisponibilité pulmonaire a été de 10,5 % (après ingestion de charbon actif) pour une biodisponibilité absolue de 12,8 % (sans ingestion de charbon actif), ce qui confirme que l'absorption gastro-intestinale est limitée. L'exposition systémique du glycopyrronium résulte à 80 % de l'absorption pulmonaire. Après inhalation répétée deux fois par jour de doses comprises entre 12,5 et 50 microgrammes à l'aide d'un aérosol doseur pressurisé chez des patients présentant une BPCO, la pharmacocinétique du glycopyrronium était linéaire avec une accumulation systémique réduite à l'état d'équilibre (coefficient d'accumulation médian de 2,2-2,5). Le volume de distribution apparent (V_z) du glycopyrronium inhalé a été plus élevé qu'après son administration en perfusion intraveineuse (6 420 L contre 323 L), ce qui reflète l'élimination plus lente de la substance après inhalation.

Biotransformation

Le profil métabolique du glycopyrronium *in vitro* (microsomes hépatiques et hépatocytes de l'homme, du chien, du rat, de la souris et du lapin) a été similaire dans les différentes espèces et la principale réaction métabolique était une hydroxylation au niveau des cycles phényle ou cyclopentyle. Le CYP2D6 apparaît comme la seule enzyme responsable du métabolisme du glycopyrronium.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne du glycopyrronium chez les volontaires sains a été d'environ 6 heures après injection intraveineuse, tandis qu'après inhalation chez des patients présentant une BPCO, elle a été comprise entre 5 et 12 heures à l'état d'équilibre. Après une injection intraveineuse unique de glycopyrronium, 40 % de la dose ont été excrétés dans les urines sur 24 heures. Chez les patients présentant une BPCO et traités par glycopyrronium inhalé en administration répétée deux fois par jour, la fraction de la dose excrétée dans les urines a été comprise entre 13,0 % et 14,5 % à l'état d'équilibre. La clairance rénale moyenne a été similaire dans l'intervalle de doses testées et après inhalation unique ou répétée (intervalle de 281-396 mL/min).

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité

Lors d'une étude par voie inhalée chez des chiens surveillés par télémetrie, le système cardiovasculaire était l'organe cible principal des effets aigus de Trimbrow (augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de la pression artérielle, modifications de l'ECG aux doses les plus élevées), en relation probablement avec l'activité bêta-2-adrénergique du formotérol et l'activité anti-muscarinique du glycopyrronium. Il n'a pas été constaté d'effets surajoutés de la triple association comparativement aux composants pris isolément.

Toxicologie en administration répétée

Lors des études en administration répétée par voie inhalée menées avec Trimbrow chez le rat et le chien sur une durée allant jusqu'à 13 semaines, les principales anomalies observées étaient liées aux effets sur le système immunitaire (probablement dus aux effets corticostéroïdes systémiques du dipropionate de béclométhasone et de son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométhasone) et sur le système cardiovasculaire (probablement liés à l'activité bêta-2-adrénergique du formotérol et à l'activité anti-muscarinique du glycopyrronium). Le profil toxicologique de la triple association concordait avec celui des composants actifs pris isolément, sans augmentation significative de la toxicité et sans effets inattendus.

Toxicologie des fonctions de reproduction et de développement

Des effets délétères ont été observés avec le dipropionate de béclométhasone/17-monopropionate de béclométhasone dans les études de reproduction conduites chez le rat tels qu'une réduction du taux de conception, de l'indice de fertilité, des paramètres de développement embryonnaire précoce (pertes implantatoires), un retard d'ossification et une incidence accrue des anomalies viscérales. Les effets tocolytiques et anti-muscariniques, imputés à l'activité bêta-2-adrénergique du formotérol et à l'activité anti-muscarinique du glycopyrronium, ont été observés chez les rates gravides en phase tardive de la gestation et/ou en phase précoce de la lactation, entraînant des pertes dans la progéniture.

Génotoxicité

La génotoxicité de Trimbrow n'a pas été étudiée. Cependant, les composants actifs pris isolément n'ont pas montré d'activité génotoxique dans les tests conventionnels.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec Trimbrow. Cependant, lors d'une étude de cancérogénicité par voie inhalée menée sur 104 semaines chez le rat et d'une étude de cancérogénicité par voie orale menée sur 26 semaines chez la souris transgénique Tg-rasH2, le bromure de glycopyrronium n'a pas présenté de potentiel cancérogène. En outre, les données publiées concernant les études au long cours menées chez le rat avec le dipropionate de béclométhasone et le fumarate de formotérol n'ont pas révélé de potentiel cancérogène qui soit pertinent sur le plan clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté (peut contenir des protéines de lait)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

21 mois.

Après la première ouverture du sachet, le médicament doit être utilisé dans les 6 semaines et conservé dans un endroit sec.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver l'inhalateur dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité, et ne le sortir du sachet qu'immédiatement avant la première utilisation.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur est un inhalateur blanc muni d'un couvercle gris protégeant un embout buccal et d'un compteur d'inhalations. Il est constitué d'un boîtier comprenant une coque inférieure avec une fenêtre d'affichage du nombre de doses restantes à inhaler et d'un couvercle intégré. L'ouverture du couvercle, qui active le mécanisme du compteur de doses, fait apparaître un embout buccal au travers duquel le médicament est inhalé. La coque inférieure et l'embout buccal sont constitués d'acrylonitrile butadiène styrène et le couvercle est constitué de polypropylène. L'inhalateur est emballé dans un sachet thermosoudé en polyamide/aluminium/polyéthylène (PA/alu/PE) ou en polyéthylène-téréphtalate/aluminium/polyéthylène (PET/alu/PE).

Présentations :

Boîte de 1 inhalateur contenant 120 inhalations

Conditionnement multiple contenant 240 inhalations (2 inhalateurs de 120 inhalations chacun).

Conditionnement multiple contenant 360 inhalations (3 inhalateurs de 120 inhalations chacun).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 juillet 2017
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2022

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
<http://www.ema.europa.eu/>.