

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trimbow 87 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formoterol fumarate dihydrate) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formoterol fumarate dihydrate) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé).

Solution incolore à jaunâtre.

## **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

##### *Adultes*

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*

Insuffisance rénale légère à modérée : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients 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 4.4 et rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 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.

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. 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 l'inhalation (voir rubriques 4.4 et 6.6).

L'inhalateur est muni d'un compteur indiquant le nombre de doses à inhaler restantes.

A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité.

A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20.

La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses.

Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 6.6.

## **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

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

### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate (allergie) ont été rapportées après l'administration de Trimbow. En cas d'apparition de signes évocateurs d'une réaction allergique, tels qu'un œdème (avec dyspnée, trouble de la déglutition, gonflement de la langue, des lèvres et du visage), une urticaire ou un rash cutané, l'utilisation de Trimbow doit être immédiatement interrompue 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"). L'utilisation de Trimbow doit être immédiatement interrompue, 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 par Trimbow. 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 et évolutive des symptômes de la BPCO étant susceptible de menacer le pronostic vital, une consultation médicale rapide est nécessaire.

### Effets cardiovasculaires

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, 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 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, ce type de patients n'ayant pas été inclus dans les essais 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 lorsque Trimbow est utilisé chez 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, cataracte, glaucome 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 ou 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 conseillée en cas de BPCO 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 l'utilisation de Trimbow et contacter immédiatement leur médecin.

Par ailleurs, en raison de la présence de l'anticholinergique glycopyrronium, l'administration concomitante au long cours de Trimbow 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.

### Utilisation d'une chambre d'inhalation

Les données pharmacocinétiques après administration d'une dose unique (voir rubrique 5.2) ont mis en évidence une augmentation de l'exposition systémique totale ( $ASC_{0-t}$ ) du glycopyrronium lorsque Trimbow était administré à l'aide de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus comparativement à l'absence d'utilisation d'une chambre d'inhalation. Les études cliniques à long terme n'ont pas rapporté de risque spécifique (voir rubrique 5.1).

## 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'avaler 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.

## **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 médicamenteuses 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 béclométasone 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).

#### Excipients

Trimbow contient une faible quantité d'éthanol. Il existe un risque théorique d'interaction chez les patients particulièrement sensibles prenant du disulfirame ou du métronidazole.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Il n'y a pas de donnée pertinente disponible et il n'y a pas eu de signalement d'un risque spécifique concernant l'utilisation du gaz propulseur norflurane (HFA134a) pendant la grossesse ou l'allaitement chez l'être humain. Les études des fonctions de reproduction et le développement embryofœtal conduites chez l'animal avec HFA134a n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable cliniquement pertinent.

#### 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 les nouveau-nés de mères traitées par des doses importantes de Trimbow 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.

Le passage du formotérol et du glycopyrronium (ainsi que leurs métabolites) dans le lait maternel n'est pas connu. 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

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec Trimbow ont été la candidose buccale (survenue chez 0,8 % des sujets exposés), qui est un risque connu avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 %), déjà décrite avec les bêta-2-agoniste de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 %), effet connu des anticholinergiques.

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le programme de développement clinique de Trimbow a été mené chez des patients atteints de BPCO modérée, sévère ou très sévère. Au total, 3 346 patients ont été traités en administrations répétées par l'association dipropionate de béclométhasone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium 87 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes à la posologie de 2 inhalations 2 fois par jour. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : 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 <sup>1</sup> , infection des voies urinaires <sup>1</sup> , rhinopharyngite <sup>1</sup>  | Fréquent               |
|   | Grippe <sup>1</sup> , mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne <sup>1</sup> , sinusite <sup>1</sup> , rhinite <sup>1</sup> , gastroentérite <sup>1</sup> , candidose vulvovaginale <sup>1</sup>  | Peu fréquent           |
|   | Mycoses des voies respiratoires basses   | Rare                   |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Granulopénie <sup>1</sup>  | Peu fréquent           |
|   | Thrombopénie <sup>1</sup>  | Très rare              |
| Affections du système immunitaire                   | Dermatite allergique <sup>1</sup>  | Peu fréquent           |
|   | Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx  | Rare                   |
| Affections endocriniennes                           | Inhibition des fonctions surrénaliennes <sup>1</sup>   | Très rare              |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition          | Hypokaliémie, hyperglycémie  | Peu fréquent           |
|   | Baisse de l'appétit  | Rare                   |
| Affections psychiatriques                           | Impatiences <sup>1</sup>   | Peu fréquent           |
|   | Hyperactivité psychomotrice <sup>1</sup> , troubles du sommeil <sup>1</sup> , anxiété, syndrome dépressif <sup>1</sup> , agression <sup>1</sup> , troubles du comportement (principalement chez l'enfant) <sup>1</sup> | Fréquence indéterminée |
|   | Insomnie   | Rare                   |
| Affections du système nerveux                       | Céphalée   | Fréquent               |
|   | Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie <sup>1</sup> , hypoesthésie <sup>1</sup>   | Peu fréquent           |
|   | Hypersomnie  | Rare                   |
| Affections oculaires                                | Vision floue <sup>1</sup> (voir également rubrique 4.4)  | Fréquence indéterminée |
|   | Glaucome <sup>1</sup> , cataracte <sup>1</sup>   | Très rare              |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe            | Inflammation de la trompe d'Eustache <sup>1</sup>  | Peu fréquent           |



| Classes de systèmes d'organes MedDRA                    | Effets indésirables  | Fréquence    |
|---|--|--------------|
| Affections cardiaques                                   | Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie <sup>1</sup> , palpitations   | Peu fréquent |
|   | Angor (stable <sup>1</sup> et instable), extrasystoles ventriculaires <sup>1</sup> , tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale  | Rare         |
| Affections vasculaires                                  | Hyperhémie <sup>1</sup> , bouffée vaso-motrice <sup>1</sup> , hypertension artérielle  | Peu fréquent |
|   | Hématome   | Rare         |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales  | Dysphonie  | Fréquent     |
|   | Toux, toux productive <sup>1</sup> , irritation de la gorge, épistaxis <sup>1</sup>  | Peu fréquent |
|   | Bronchospasme paradoxal <sup>1</sup> , douleur oropharyngée, érythème pharyngé, inflammation du pharynx, gorge sèche   | Rare         |
|   | Dyspnée <sup>1</sup>   | Très rare    |
| Affections gastro-intestinales                          | Diarrhée <sup>1</sup> , bouche sèche, dysphagie <sup>1</sup> , nausées, dyspepsie <sup>1</sup> , sensation de brûlure des lèvres <sup>1</sup> , caries dentaires <sup>1</sup> , stomatite (aphteuse)   | Peu fréquent |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | Rash <sup>1</sup> , urticaire <sup>1</sup> , prurit, hyperhidrose <sup>1</sup>   | Peu fréquent |
|   | Angioœdème <sup>1</sup>  | Rare         |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif  | Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses <sup>1</sup> , douleur musculosquelettique du thorax <sup>1</sup>   | Peu fréquent |
|   | Retard de croissance <sup>1</sup>  | Très rare    |
| Affections du rein et des voies urinaires               | Dysurie, rétention urinaire, néphrite <sup>1</sup>   | Rare         |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fatigue <sup>1</sup>   | Peu fréquent |
|   | Asthénie   | Rare         |
|   | Œdèmes périphériques <sup>1</sup>  | Très rare    |
| Investigations  | Protéine C-réactive augmentée <sup>1</sup> , numération plaquettaire augmentée <sup>1</sup> , acides gras libres augmentés <sup>1</sup> , insuline sanguine augmentée <sup>1</sup> , acidocétose <sup>1</sup> , diminution de la cortisolémie <sup>1</sup> | Peu fréquent |
|   | Augmentation de la pression artérielle <sup>1</sup> , diminution de la pression artérielle <sup>1</sup>  | Rare         |
|   | Diminution de la densité osseuse <sup>1</sup>  | Très rare    |

<sup>1</sup> 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 Trimbaw

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

*dipropionate de béclométhasone* : 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**

Les signes de surdosage de Trimbow correspondent à l'exacerbation des effets bêta-2-agonistes ou anticholinergiques et ceux connus 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, adrénérgiques en association avec anticholinergiques, incluant les associations triples avec des corticostéroïdes, Code ATC : R03AL09.

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Trimbow est une solution contenant du dipropionate de béclométasone, du formotérol et du glycopyrronium. Trimbow délivre un aérosol de particules ultrafines de diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD) moyen d'environ 1,1 micromètre et un dépôt pulmonaire superposable pour les trois composants. Les tailles des particules d'aérosol émises à la sortie de l'embout bucal de Trimbow sont en moyenne plus petites que celles des formulations "non ultrafines", ce qui confère un effet pharmacodynamique du dipropionate de béclométasone, plus important comparativement aux formulations "non ultrafines" (100 microgrammes de dipropionate de béclométasone particules "ultrafines" de Trimbow équivalent à 250 microgrammes de dipropionate de béclométasone d'une formulation "non ultrafine").

#### *Dipropionate de béclométasone*

Le dipropionate de béclométasone 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 telles que la BPCO. 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 dans la BPCO. 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

Le programme de développement clinique de phase III dans la BPCO comprenait deux études contrôlées contre comparateur actif d'une durée de 52 semaines. L'étude TRILOGY a comparé Trimbow à une association fixe 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 Trimbow 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 dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne/formotérol 100/6 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). Les deux études ont été menées chez des patients présentant une BPCO avec une broncho-obstruction sévère à très sévère (VEMS à l'inclusion inférieur à 50 % de la valeur prédite), un score des symptômes (score CAT, *COPD Assessment Test*) de 10 ou plus, et ayant présenté au moins une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédente. Dans les deux études environ 20 % de patients utilisaient la chambre d'inhalation AeroChamber Plus. De plus, deux études de phase IIIb ont été menées pour évaluer l'efficacité et la sécurité clinique de Trimbow. TRISTAR était une étude en ouvert, contrôlée contre comparateur actif, d'une durée de 26 semaines, qui a comparé Trimbow à une association triple administrée avec les produits séparés : association fixe fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes en poudre pour inhalation à la dose d'une inhalation par jour, et tiotropium 18 microgrammes en poudre pour inhalation en gélule à la dose d'une inhalation par jour (1 157 patients randomisés). TRIBUTE était une étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 52 semaines qui a comparé Trimbow 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). Les deux études ont été menées dans des populations de patients similaires présentant une BPCO, comme celles des études TRILOGY et TRINITY.

### *Réduction des exacerbations de BPCO*

Comparativement au groupe traité par l'association fixe de dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne et de formotérol, le taux d'exacerbations modérées/sévères à la 52<sup>ème</sup> semaine dans le groupe traité par Trimbow était réduit de 23 % (0,41 *versus* 0,53 événement par patient par an ;  $p = 0,005$ ).

Comparativement au groupe traité par tiotropium, le taux d'exacerbations modérées/sévères à la 52<sup>ème</sup> semaine dans le groupe traité par Trimbow était réduit de 20 % (0,46 *versus* 0,57 événement par patient par an ;  $p = 0,003$ ). Comparativement au groupe traité par l'association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium, le taux d'exacerbations modérées/sévères à la 52<sup>ème</sup> semaine dans le groupe traité par Trimbow était réduit de 15 % (0,50 *versus* 0,59 événement par patient par an ;  $p = 0,043$ ).

Comparativement au groupe traité par tiotropium, le taux d'exacerbations sévères (excluant les exacerbations modérées) dans le groupe traité par Trimbow était réduit de 32 % (0,067 *versus* 0,098 événement par patient par an ;  $p = 0,017$ ). Il n'a pas été observé de différence entre le groupe traité par Trimbow et celui traité par l'association triple administrée avec les produits séparés : association fixe dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne/formotérol et tiotropium (exacerbations modérées/sévères : 0,46 *versus* 0,45 événement par patient par an).

De plus, le délai de survenue de la première exacerbation était plus long dans le groupe traité par Trimbow par rapport au groupe traité par l'association fixe béclo­mé­ta­so­ne/formotérol (risque relatif : 0,80;  $p = 0,020$ ) et par rapport au groupe traité par le tiotropium seul (risque relatif : 0,84;  $p = 0,015$ ), tandis qu'aucune différence n'a été observée entre le groupe traité par Trimbow et celui traité par l'association triple administrée avec les produits séparés : association fixe dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne/formotérol et tiotropium (risque relatif : 1,06).

### *Effets sur la fonction pulmonaire*

#### VEMS pré-dose

Le VEMS pré-dose était amélioré de 81 mL à la 26<sup>ème</sup> semaine de traitement et de 63 mL à la 52<sup>ème</sup> semaine de traitement dans le groupe traité par Trimbow 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<sup>ème</sup> semaine de traitement et de 61 mL à la 52<sup>ème</sup> semaine de traitement dans

le groupe traité par Trimbow 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 Trimbow 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 Trimbow et celui traité par l'association triple administrée avec les produits séparés : association fixe dipropionate de béclométhasone/formotérol et tiotropium (différence de 3 mL du VEMS pré-dose à la 52<sup>ème</sup> semaine de traitement).

#### VEMS 2 heures post-dose

Comparativement au groupe traité par l'association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol, le VEMS mesuré 2 heures après administration était amélioré de 117 mL à la 26<sup>ème</sup> semaine de traitement et de 103 mL à la 52<sup>ème</sup> semaine de traitement dans le groupe traité par Trimbow ( $p < 0,001$ ) Ce critère n'a été mesuré que dans l'étude TRILOGY.

#### Capacité inspiratoire (CI)

La CI était améliorée de 39 mL ( $p = 0,025$ ) et 60 mL ( $p = 0,001$ ), respectivement, à la 26<sup>ème</sup> et 52<sup>ème</sup> semaine de traitement dans le groupe traité par Trimbow comparativement au groupe traité par tiotropium seul. Des effets similaires ont été constatés lors de la comparaison entre le groupe traité par Trimbow et celui traité par l'association triple administrée avec les deux produits séparés. Ce critère n'a été mesuré que dans l'étude TRINITY.

#### *Résultats sur les symptômes*

La dyspnée (mesurée d'après le score focal TDI [*Transition Dyspnoea Index*]) mesurée à la 26<sup>ème</sup> semaine de traitement était significativement améliorée dans le groupe traité par Trimbow par rapport à la valeur initiale (de 1,71 unité ;  $p < 0,001$ ), mais la différence moyenne ajustée par rapport au groupe traité par l'association fixe dipropionate de béclométhasone/formotérol n'a pas été statistiquement significative (0,21 unité ;  $p = 0,160$ ). Une analyse des patients « répondeurs » a montré que le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration cliniquement pertinente (score focal supérieur ou égal à 1) au bout de 26 semaines était significativement plus élevé dans le groupe traité par Trimbow que dans le groupe traité par l'association fixe dipropionate de béclométhasone/formotérol (57,4 % versus 51,8 % ;  $p = 0,027$ ). Le score TDI n'a été mesuré que dans l'étude TRILOGY.

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 Trimbow comparativement au groupe traité par l'association fixe dipropionate de béclométhasone/formotérol, au groupe traité par tiotropium seul et au groupe traité par l'association fixe indacatérol/glycopyrronium (différences statistiquement significatives). Aucune différence n'a été observée entre le groupe traité par Trimbow et celui traité par l'association triple administrée avec les produits séparés : association fixe fluticasone/vilantérol et tiotropium.

Une analyse des patients « répondeurs » a montré que le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration cliniquement pertinente (réduction par rapport au début d'étude supérieure ou égale à 4) à la 26<sup>ème</sup> et 52<sup>ème</sup> semaine était significativement plus élevé dans le groupe traité par Trimbow que dans les groupes traités par l'association fixe dipropionate de béclométhasone/formotérol ou dans le groupe traité par le tiotropium seul.

#### 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

### Données concernant Trimbow

L'exposition systémique du dipropionate de béclométasone, du formotérol et du glycopyrronium a été évaluée lors d'une étude pharmacocinétique menée chez des volontaires sains. L'étude a comparé les données obtenues après traitement par une dose unique de Trimbow (4 inhalations de 100/6/25 microgrammes avec une formulation non commercialisée contenant un dosage double de glycopyrronium par rapport à la formulation ayant été autorisée) ou par une dose unique avec les produits en inhalateurs séparés dipropionate de béclométasone/formotérol (4 inhalations de 100/6 microgrammes) et glycopyrronium (4 inhalations de 25 microgrammes). La concentration plasmatique maximale et l'exposition systémique du principal métabolite actif du dipropionate de béclométasone (17-monopropionate de béclométasone) et du formotérol ont été similaires après administration de l'association fixe et des produits administrés séparément. Pour le glycopyrronium, la concentration plasmatique maximale a été similaire entre l'administration de l'association fixe et celle des produits séparés dipropionate de béclométasone/formotérol et glycopyrronium, tandis que l'exposition systémique a été légèrement plus élevée après administration de Trimbow comparativement à l'administration avec les produits séparés dipropionate de béclométasone/formotérol et glycopyrronium. Cette étude a également évalué les interactions pharmacocinétiques potentielles entre les composants actifs des Trimbow en comparant les données pharmacocinétiques obtenues après une dose unique de produits séparés dipropionate de béclométasone/formotérol et glycopyrronium à celles obtenues après une dose unique des composants isolés. Il n'a pas été mis en évidence d'interaction pharmacocinétique apparente. Cependant, les concentrations plasmatiques de formotérol et de glycopyrronium ont été, de manière transitoire, légèrement plus élevées juste après l'administration de dipropionate de béclométasone/formotérol et glycopyrronium, comparativement à l'administration des composants isolés. Il est à noter que le glycopyrronium, administré isolément en aérosol doseur pressurisé, telle qu'il a été utilisé au cours des études de pharmacocinétique, n'est pas disponible sur le marché.

La comparaison entre les études a montré que la pharmacocinétique du 17-monopropionate de béclométasone, du formotérol et du glycopyrronium est similaire chez les patients atteints de BPCO et chez les volontaires sains.

#### *Administration à l'aide d'une chambre d'inhalation*

L'utilisation de Trimbow avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus chez les patients présentant une BPCO a augmenté la quantité de 17-monopropionate de béclométasone, de formotérol et de glycopyrronium délivrée dans les poumons (concentration plasmatique maximale augmentée respectivement de 15 %, 58 % et 60 %). L'exposition systémique totale (mesurée par l'ASC<sub>0-t</sub>) a été légèrement réduite pour le 17-monopropionate de béclométasone (- 37 %) et le formotérol (- 24 %), tandis qu'elle a été augmentée pour le glycopyrronium (+ 45 %). Voir également rubrique 4.4.

#### *Insuffisance rénale*

Il n'a pas été observé de modification de l'exposition systémique (ASC<sub>0-t</sub>) du dipropionate de béclométasone, de son métabolite 17-monopropionate de béclométasone et du formotérol en cas d'insuffisance rénale légère à sévère. Il n'a été rapporté de modification cinétique du glycopyrronium chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, l'exposition systémique totale a été augmentée jusqu'à 2,5 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 m<sup>2</sup>), 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.

## Données concernant le dipropionate de béclométazone

Le dipropionate de béclométazone 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 béclométazone, dont l'activité anti-inflammatoire topique est plus puissante que le dipropionate de béclométazone.

### *Absorption, distribution et biotransformation*

Le dipropionate de béclométazone inhalé est rapidement absorbé au niveau pulmonaire. Avant d'être absorbé, il est largement métabolisé en 17-monopropionate de béclométazone 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 béclométazone dégluti est négligeable. Cependant, du fait de l'importante transformation pré-systémique en 17-monopropionate de béclométazone, 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 béclométazone inchangé et d'environ 62 % pour le 17-monopropionate de béclométazone. Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de béclométazone 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 béclométazone (20 L) et un volume de distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 L). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modérément élevé.

### *Élimination*

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

### *Insuffisance hépatique*

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

## Données concernant le 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 protéines plasmatiques se situe entre 61 % et 64 %, dont environ 34 % liés à l'albumine. La liaison aux protéines 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 métabolisme 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.

#### Données concernant le 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 (IV) (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 IV, 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 IV 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

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

#### *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 Trimbow (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 administrations répétées par voie inhalée menées avec Trimbow 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 béclo mé tasone et de son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclo mé tasone) 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 béclo mé tasone/17-monopropionate de béclo mé tasone 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 Trimbow 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 Trimbow. 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 béclo mé tasone 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

Éthanol anhydre

Acide chlorhydrique

Norflurane (gaz propulseur)



## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

Réceptif pressurisé contenant 60 bouffées : 21 mois.

La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 2 mois à 25 °C.

Une fois délivré, le médicament peut être conservé pendant un maximum de 2 mois à une température allant jusqu'à 25 °C. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

Réceptif pressurisé contenant 120 ou 180 bouffées : 22 mois.

La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 4 mois à 25 °C.

Une fois délivré, le médicament peut être conservé pendant un maximum de 4 mois à une température allant jusqu'à 25 °C. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

### Avant délivrance :

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.

Ne pas percer le réceptif pressurisé.

Pour les conditions de conservation en cours d'utilisation, voir la rubrique 6.3.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Réceptif pressurisé (en aluminium) équipé d'une valve doseuse. Le réceptif pressurisé est intégré dans un inhalateur en polypropylène comportant un embout buccal et un compteur de doses (60 bouffées ou 120 bouffées par réceptif pressurisé) ou un indicateur de doses (180 bouffées par réceptif pressurisé) et fourni avec un capuchon en polypropylène sur l'embout buccal.

Boîtes de 1 réceptif contenant 60, 120 ou 180 bouffées et conditionnements multiples de 2 ou 3 réceptifs contenant chacun 120 bouffées.

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.

### Pour les pharmaciens :

Inscrire la date de délivrance au patient sur la boîte.

## **Instructions d'utilisation**

### Amorçage de l'inhalateur

Avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois, le patient doit délivrer une bouffée dans l'air afin de s'assurer que l'inhalateur fonctionne correctement (amorçage). Avant amorçage, le compteur/l'indicateur de doses des récipients pressurisés contenant 60, 120 ou 180 bouffées doit indiquer respectivement 61, 121 ou 180. Après amorçage, le compteur/l'indicateur de doses doit indiquer 60, 120 ou 180.

### Utilisation de l'inhalateur

Le patient doit se tenir droit, debout ou assis, lors de l'utilisation de l'inhalateur. Les étapes à suivre sont les suivantes. **IMPORTANT** : les étapes 2 à 5 ne doivent pas être réalisées trop rapidement.

1. Le patient doit retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier que l'embout buccal est propre et exempt de poussière, de salissures ou de tout autre corps étranger.
2. Le patient doit expirer lentement et aussi profondément que possible sans ressentir de gêne, afin de vider ses poumons.
3. Le patient doit tenir l'inhalateur à la verticale, réservoir en haut, et placer l'embout buccal entre ses dents sans le mordre. Les lèvres doivent ensuite être placées autour de l'embout buccal, en gardant la langue à plat en dessous.
4. Le patient doit alors inspirer lentement et profondément par la bouche, jusqu'à ce que ses poumons soient remplis d'air (ce qui devrait prendre environ 4 – 5 secondes). Juste après avoir commencé à inspirer, le patient doit appuyer fermement sur le haut du récipient pressurisé afin de libérer une bouffée.
5. Le patient doit ensuite retenir sa respiration aussi longtemps que possible sans ressentir de gêne, puis retirer l'inhalateur de sa bouche et expirer lentement. Le patient ne doit pas expirer à l'intérieur de l'inhalateur.
6. Le patient doit ensuite contrôler le compteur de doses ou l'indicateur de doses pour vérifier que le nombre indiqué a changé comme prévu.

Pour inhaler la deuxième bouffée, le patient doit tenir l'inhalateur en position verticale pendant 30 secondes environ et reprendre les étapes 2 à 6.

Si un nuage apparaît après l'inhalation, que ce soit au niveau de l'inhalateur ou sur les côtés de la bouche, la procédure doit être recommencée depuis l'étape 2.

Après utilisation, le patient doit refermer l'inhalateur en replaçant le capuchon protecteur sur l'embout buccal et vérifier le compteur ou l'indicateur de doses.

Après l'inhalation, le patient doit se rincer la bouche ou se gargariser avec de l'eau sans l'avaler ou encore se brosser les dents (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Quand renouveler l'inhalateur

Il doit être conseillé au patient de se procurer un nouvel inhalateur lorsque le compteur ou l'indicateur de doses indique le nombre 20. L'inhalateur ne doit plus être utilisé lorsque le compteur ou l'indicateur de doses est arrivé à 0, car l'éventuel contenu restant dans le dispositif risque de ne pas être suffisant pour émettre une bouffée complète.

### Instructions supplémentaires concernant certains groupes spécifiques de patients

Pour les patients ayant des difficultés pour exercer une pression sur le dispositif, il peut être plus facile d'utiliser l'inhalateur avec les deux mains. Dans ce cas, les deux index seront placés sur le haut du récipient pressurisé et les deux pouces sur la base de l'inhalateur.

Les patients qui ont des difficultés à synchroniser le déclenchement de l'aérosol avec leur inspiration peuvent utiliser la chambre d'inhalation AeroChamber Plus, convenablement nettoyée comme indiqué dans la notice correspondante. Leur médecin ou pharmacien devra leur expliquer comment utiliser et entretenir correctement leur inhalateur et la chambre d'inhalation et leur technique devra être contrôlée afin d'assurer une délivrance optimale de la substance active inhalée dans les poumons. Celle-ci peut

être obtenue par les patients avec le dispositif AeroChamber Plus en prenant une lente et profonde inspiration continue dans la chambre d'inhalation, sans attendre entre le déclenchement de la bouffée et l'inhalation. La substance active peut également être absorbée simplement en inspirant et en expirant (par la bouche) après le déclenchement de la bouffée, suivant les instructions fournies dans la notice de la chambre d'inhalation. Voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2.

#### Nettoyage

Pour le nettoyage régulier de l'inhalateur, le patient doit, chaque semaine, retirer le capuchon de l'embout buccal et essuyer l'extérieur et l'intérieur de l'embout buccal à l'aide d'un chiffon sec. Le récipient pressurisé ne doit pas être sorti du dispositif et aucun liquide, eau comprise, ne doit être utilisé pour nettoyer l'embout buccal.

### **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/1/17/1208/001  
EU/1/17/1208/002  
EU/1/17/1208/003  
EU/1/17/1208/004  
EU/1/17/1208/005

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 17 juillet 2017

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{JJ mois AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/> et sur le site internet de {nom de l'autorité compétente de l'État membre (lien)}.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via San Leonardo 96  
43122 Parma  
Italie

Chiesi SAS  
2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi  
41260 La Chaussée Saint Victor  
France

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Autriche

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR (CONDITIONNEMENTS UNITAIRES ET CONDITIONNEMENT MULTIPLE UNIQUEMENT : avec blue box)**

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trimbow 87/5/9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé  
dipropionate de béclométhasone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométhasone, 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 9 microgrammes de glycopyrronium.

Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone, 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 10 microgrammes de glycopyrronium.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

**Excipients** : éthanol anhydre, acide chlorhydrique ; gaz propulseur : norflurane.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

1 récipient pressurisé contenant **60 bouffées**.

1 récipient pressurisé contenant **120 bouffées**.

Conditionnement multiple : **240 bouffées** (2 récipients pressurisés contenant **chacun 120 bouffées**).

Conditionnement multiple : **360 bouffées** (3 récipients pressurisés contenant **chacun 120 bouffées**).

1 récipient pressurisé contenant **180 bouffées**.

### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée.

### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.



**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Réceptif pressurisé contenant 60 bouffées :

**Après délivrance :**

Conserver à 25 °C pendant un maximum de 2 mois.

Réceptif pressurisé contenant 120 ou 180 bouffées :

**Après délivrance :**

Conserver à 25 °C pendant un maximum de 4 mois.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**Avant délivrance :**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.

Ne pas percer le réceptif pressurisé.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Boîte d'emballage extérieur du conditionnement multiple

Inscrire également la date de délivrance sur chacune des boîtes.

**Date de délivrance**

jj/mm/aaaa

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italie

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

EU/1/17/1208/001

EU/1/17/1208/002

EU/1/17/1208/003

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trimbow 87/5/9 µg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC : {numéro}  
SN : {numéro}  
NN : {numéro}

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE D'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE (CONDITIONNEMENT MULTIPLE  
UNIQUEMENT : sans blue box)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Trimbow 87/5/9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé  
dipropionate de béclométhasone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout bucal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométhasone, 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 9 microgrammes de glycopyrronium.

Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone, 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 10 microgrammes de glycopyrronium.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**Excipients :** éthanol anhydre, acide chlorhydrique ; gaz propulseur : norflurane.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

1 récipient pressurisé contenant **120 bouffées**.

**Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.**

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**Après délivrance :**

Conserver à 25 °C pendant un maximum de 4 mois.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****Avant délivrance :**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.

Ne pas percer le récipient pressurisé.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****Date de délivrance**

jj/mm/aaaa

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italie

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

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trimbow 87/5/9 µg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**RÉCIPIENT EN ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Trimbow 87/5/9 microgrammes  
inhalation en flacon pressurisé

dipropionate de béclométhasone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

Voie inhalée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

60 bouffées  
120 bouffées  
180 bouffées

**6. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**INHALATEUR PLASTIQUE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Trimbow 87/5/9 µg

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

**4. NUMÉRO DU LOT**

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**



## Notice : Information de l'utilisateur

### Trimbow 87 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé

dipropionate de béclo mé tasone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Trimbow et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Trimbow
3. Comment utiliser Trimbow
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Trimbow
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Trimbow et dans quels cas est-il utilisé**

Trimbow est un médicament qui aide à respirer et qui contient trois substances actives :

- du dipropionate de béclo mé tasone,
- du fumarate de formotérol dihydraté et
- du glycopyrronium.

Le dipropionate de béclo mé tasone appartient à un groupe de médicaments appelés corticostéroïdes, dont l'action permet de réduire l'inflammation et l'irritation à l'intérieur de vos bronches.

Le formotérol et le glycopyrronium sont des médicaments appelés bronchodilatateurs de longue durée d'action. Ils exercent différentes actions qui provoquent une relaxation des muscles entourant les voies respiratoires, ce qui aide à ouvrir plus largement les voies respiratoires et vous permet de respirer plus facilement.

Le traitement régulier par ces trois substances actives aide à soulager et prévenir les symptômes tels que l'essoufflement, le sifflement respiratoire et la toux chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Trimbow peut réduire les exacerbations (poussées) des symptômes de la BPCO. La BPCO est une maladie grave, de longue durée, au cours de laquelle les voies respiratoires se bouchent et les alvéoles qui contiennent l'air dans les poumons sont endommagées, entraînant des difficultés à respirer.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Trimbow**

##### **N'utilisez jamais Trimbow :**

Si vous êtes allergique au dipropionate de béclo mé tasone, au fumarate de formotérol dihydraté et au glycopyrronium, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

## **Avvertissements et précautions :**

Trimbow est utilisé comme traitement de fond de la BPCO. N'utilisez pas ce médicament pour traiter une crise soudaine d'essoufflement ou de sifflement respiratoire.

### **Si vos difficultés respiratoires s'aggravent :**

Si votre essoufflement ou votre sifflement respiratoire s'aggrave juste après inhalation du médicament, arrêtez d'utiliser l'inhalateur Trimbow et utilisez votre inhalateur à action rapide (« traitement de secours ») sans attendre. Vous devez contacter votre médecin au plus vite. Ce dernier évaluera vos symptômes et pourra, si nécessaire, vous faire initier un traitement différent. Voir également rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

### **Si votre BPCO s'aggrave :**

Si vos symptômes s'aggravent ou sont difficiles à contrôler (par exemple, si vous utilisez plus souvent votre inhalateur de « traitement de secours ») ou si votre inhalateur de « traitement de secours » n'améliore pas vos symptômes, consultez immédiatement votre médecin. Il est possible qu'il s'agisse d'une aggravation de votre BPCO et votre médecin devra peut-être vous prescrire un traitement différent.

### **Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Trimbow :**

- si vous avez un problème cardiaque, tel qu'une angine de poitrine (douleur cardiaque, douleur dans la poitrine), un infarctus du myocarde survenu récemment (crise cardiaque), une insuffisance cardiaque, un rétrécissement des artères coronaires qui entourent le cœur (coronaropathie), une maladie des valves cardiaques (valvulopathie) ou toute autre anomalie cardiaque, ou si vous avez une maladie appelée cardiomyopathie hypertrophique obstructive (une anomalie du muscle cardiaque).
- si vous avez des troubles du rythme cardiaque, tels qu'une irrégularité de la fréquence cardiaque, un pouls rapide ou des palpitations, ou si les médecins vous ont indiqué que l'enregistrement de l'activité de votre cœur (ECG) était anormal.
- si vous présentez un rétrécissement des artères (artériosclérose), si votre tension artérielle est élevée ou si vous présentez un anévrisme (anomalie de la paroi d'un vaisseau sanguin).
- si vous avez une glande thyroïde hyperactive.
- si le taux de potassium dans votre sang est bas (hypokaliémie). L'utilisation de Trimbow en association avec certains autres médicaments contre la BPCO ou des médicaments tels que des diurétiques (médicaments permettant au corps d'éliminer de l'eau, pour traiter une maladie cardiaque ou une tension artérielle élevée) peut provoquer une brusque chute du taux de potassium dans le sang. Votre médecin pourra donc juger nécessaire de mesurer de temps en temps le taux de potassium dans votre sang.
- si vous avez une maladie du foie ou des reins.
- si vous êtes diabétique. Les fortes doses de formotérol pourraient augmenter votre glycémie et des analyses sanguines supplémentaires pourraient donc être nécessaires afin de contrôler votre glycémie lorsque vous commencerez à utiliser ce médicament, et de temps à autre pendant le traitement.
- si vous avez un phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale).
- si vous devez recevoir un anesthésique. Selon le type d'anesthésique utilisé, il pourrait être nécessaire d'arrêter l'utilisation de Trimbow 12 heures au moins avant l'anesthésie.

- si vous recevez ou avez déjà reçu un traitement contre la tuberculose (TB), ou si vous avez une infection thoracique.
- si vous présentez un problème oculaire appelé glaucome à angle fermé.
- si vous avez des difficultés à uriner.
- si vous avez une infection de la bouche ou de la gorge.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne, informez-en votre médecin avant d'utiliser Trimbow. Si vous avez ou avez eu un quelconque problème médical ou des allergies ou si vous n'êtes pas sûr(e) de savoir si vous pouvez utiliser Trimbow, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser l'inhalateur.

### **Si vous utilisez déjà Trimbow**

Si vous utilisez Trimbow ou de fortes doses d'autres corticostéroïdes inhalés sur de longues périodes et que vous vous retrouvez dans une situation de stress (par exemple, si vous êtes transporté[e] à l'hôpital après un accident, en cas de blessure grave ou avant une opération), vous pourriez avoir besoin d'une plus forte dose de ce médicament. Dans ce cas, votre médecin devra peut-être augmenter la dose de vos corticostéroïdes pour faire face au stress et pourra vous les prescrire sous forme de comprimés ou d'injections.

Contactez votre médecin en cas de vision floue ou d'autres troubles visuels.

### **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Trimbow**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments similaires à Trimbow, utilisés pour traiter votre maladie des poumons.

Certains médicaments peuvent augmenter les effets de Trimbow et il est possible que votre médecin souhaite vous surveiller attentivement si vous prenez ces médicaments (y compris certains médicaments pour traiter l'infection à VIH : ritonavir, cobicistat).

**N'utilisez pas ce médicament avec un bêtabloquant** (utilisé pour traiter certains problèmes cardiaques tels que l'angine de poitrine ou pour réduire la pression sanguine) à moins que votre médecin n'ait choisi un bêtabloquant qui n'affecte pas la respiration. Les bêtabloquants (y compris les bêtabloquants en collyre) peuvent réduire les effets du formotérol ou l'empêcher totalement de fonctionner. À l'inverse, l'utilisation d'autres médicaments bêta-2-agonistes (qui fonctionnent de la même façon que le formotérol) pourrait augmenter les effets du formotérol.

### **L'utilisation de Trimbow en association avec :**

- des médicaments utilisés pour traiter :
  - les anomalies du rythme cardiaque (quinidine, disopyramide, procaïnamide),
  - les réactions allergiques (antihistaminiques),
  - les symptômes de la dépression ou des troubles mentaux tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase (par exemple, la phénelzine et l'isocarboxazide), des antidépresseurs tricycliques (par exemple, l'amitriptyline et l'imipramine) ou des phénothiazines peut provoquer des modifications de l'électrocardiogramme (ECG, enregistrement de l'activité du cœur). Ces médicaments pourraient également augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque (arythmies ventriculaires).
- des médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson (lévodopa), pour le traitement de l'activité insuffisante de la glande thyroïde (lévothyroxine), des médicaments contenant de

l'ocytocine (qui provoque les contractions utérines) et de l'alcool peut augmenter le risque d'effets indésirables du formotérol sur le cœur.

- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO), y compris les médicaments ayant des propriétés similaires tels que la furazolidone et la procarbazine, utilisés pour traiter des troubles mentaux, peut provoquer une augmentation de la tension artérielle.
- des médicaments pour le traitement de maladies cardiaques (digoxine) peut provoquer une chute du taux de potassium dans le sang. Cela peut augmenter le risque de trouble du rythme cardiaque.
- d'autres médicaments utilisés pour traiter la BPCO (théophylline, aminophylline ou corticostéroïdes) et des diurétiques peut également provoquer une chute du taux de potassium.
- certains anesthésiques peut augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque.
- le disulfirame, un médicament utilisé chez les personnes souffrant d'alcoolisme, ou le métronidazole, un antibiotique pour le traitement des infections, peut provoquer des effets indésirables (par exemple, nausées, vomissements, maux d'estomac) en raison de la faible quantité d'alcool contenue dans Trimbow.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou que vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Vous devez utiliser Trimbow pendant la grossesse uniquement si votre médecin vous a indiqué de le faire. Il est préférable d'éviter l'utilisation de Trimbow pendant le travail en raison des effets inhibiteurs du formotérol sur les contractions utérines.

Vous ne devez pas utiliser Trimbow pendant l'allaitement. Vous et votre médecin devrez prendre la décision soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de vous abstenir du traitement avec Trimbow en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant au regard du bénéfice du traitement pour vous.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que Trimbow ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **3. Comment utiliser Trimbow**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Adultes**

La dose recommandée est de deux bouffées le matin et deux bouffées le soir.

Si vous avez le sentiment que le médicament n'est pas très efficace, parlez-en à votre médecin. Si vous avez utilisé auparavant un autre inhalateur contenant du dipropionate de béclométhasone, demandez conseil à votre médecin, car la dose efficace de dipropionate de béclométhasone contenue dans Trimbow pour le traitement de la BPCO peut être plus faible que celle de certains autres inhalateurs.

### **Voie d'administration**

Trimbow doit être utilisé par voie inhalée.

Vous devez inhaler le médicament par la bouche ; il sera ainsi délivré directement dans les poumons.

Ce médicament est contenu dans un récipient pressurisé intégré dans un inhalateur en plastique muni d'un embout buccal.

Trimbow est disponible en trois tailles de récipient :

- un récipient contenant 60 bouffées
- un récipient contenant 120 bouffées
- un récipient contenant 180 bouffées

Si un récipient contenant 60 bouffées ou 120 bouffées vous a été prescrit

Un compteur de doses, au dos de l'inhalateur, vous indique le nombre de doses restantes. À chaque pression sur le récipient pressurisé, une bouffée du médicament est libérée et le compteur de doses décompte une dose. Veillez à ne pas faire tomber l'inhalateur, car cela pourrait provoquer un décompte sur le compteur de doses.

Si un récipient contenant 180 bouffées vous a été prescrit

Un indicateur, au dos de l'inhalateur, vous montre le nombre de doses restantes. À chaque pression sur le récipient pressurisé, une bouffée du médicament est libérée et l'indicateur de doses tourne légèrement. Le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. Veillez à ne pas faire tomber l'inhalateur, car cela pourrait provoquer un décompte sur l'indicateur de doses.

### Test de l'inhalateur

Avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois, vous devez le tester comme indiqué ci-dessous afin de vérifier qu'il fonctionne correctement.

1. Selon la taille du récipient prescrit, vérifiez que le compteur de doses indique bien 61 ou 121, ou que l'indicateur de doses indique bien 180.
2. Retirez le capuchon protecteur de l'embout buccal.
3. Tenez l'inhalateur à la verticale, avec l'embout buccal en bas.
4. Tournez l'embout buccal dans la direction opposée (pas vers vous) et appuyez fermement sur le récipient pressurisé afin de libérer une bouffée.
5. Contrôlez le compteur de doses ou l'indicateur de doses. Si vous testez l'inhalateur pour la première fois, le compteur de doses doit indiquer :

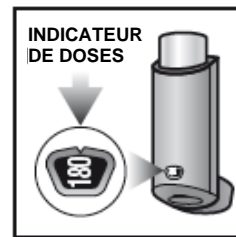
**60**  
- si vous utilisez le récipient contenant 60 bouffées



**120**  
- si vous utilisez le récipient contenant 120 bouffées



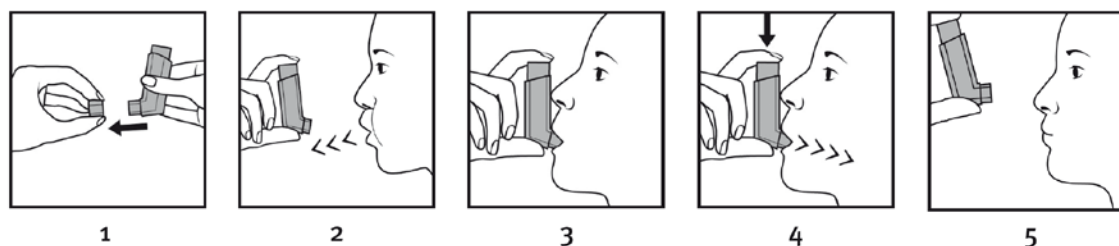
**180**  
- si vous utilisez le récipient contenant 180 bouffées



## Comment utiliser l'inhalateur

Tenez-vous debout ou assis pendant l'inhalation.

**IMPORTANT** : les étapes 2 à 5 ne doivent pas être réalisées trop rapidement.



1. Retirez le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifiez que l'embout buccal est propre et exempt de poussière et de salissures.
2. Expirez aussi lentement et profondément que possible, afin de vider vos poumons.
3. Tenez l'inhalateur à la verticale, embout buccal en bas, et placez l'embout buccal entre vos dents sans le mordre. Placez ensuite vos lèvres autour de l'embout buccal, en gardant la langue à plat en dessous.
4. Inspirez lentement et profondément par la bouche afin de remplir vos poumons d'air (ce qui devrait prendre environ 4-5 secondes). Juste après avoir commencé à inspirer, appuyez fermement sur le haut du récipient pressurisé afin de libérer une bouffée.
5. Retenez votre respiration aussi longtemps que possible et, pour finir, retirez l'inhalateur de votre bouche et expirez lentement. N'expirez pas à l'intérieur de l'inhalateur.
6. Vérifiez que le compteur de doses (60/120 bouffées) a bien décompté la bouffée ou que l'indicateur de doses (180 bouffées) a légèrement tourné.

Pour la deuxième bouffée, tenez l'inhalateur en position verticale pendant trente secondes environ, puis recommencez les étapes 2 à 5.

Si vous voyez de la « brume » sortir du haut de l'inhalateur ou des côtés de votre bouche, cela signifie que Trimbow n'arrivera pas comme il le doit dans vos poumons. Prenez une autre bouffée en suivant à nouveau les instructions à partir de l'étape 2.

Après utilisation, remettez le capuchon protecteur en place.

Afin de prévenir une infection fongique dans la bouche et la gorge, rincez-vous la bouche ou gargarisez-vous avec de l'eau sans l'avaler, ou brossez-vous les dents après chaque utilisation de l'inhalateur.

### *À quel moment renouveler son inhalateur*

Vous devez faire remplacer votre inhalateur lorsque le compteur ou l'indicateur de doses indique le nombre 20. N'utilisez plus l'inhalateur lorsque le compteur ou l'indicateur de doses est arrivé à 0, car le reste de médicament éventuellement présent dans l'inhalateur risque de ne pas être suffisant pour émettre une bouffée complète.

Si vous manquez de force, il peut être plus facile de tenir l'inhalateur des deux mains : placez vos deux index sur le haut de l'inhalateur et vos deux pouces en bas.

Si vous avez des difficultés à utiliser l'inhalateur tout en commençant à inspirer, vous pouvez utiliser la chambre d'inhalation AeroChamber Plus. Demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien concernant ce dispositif.

Il est important que vous lisiez la notice fournie avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus et que vous suiviez soigneusement les instructions concernant l'utilisation et le nettoyage de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus.

### **Nettoyage de l'inhalateur Trimbow**

Vous devez nettoyer l'inhalateur une fois par semaine.

1. Vous ne devez pas sortir le récipient pressurisé de l'inhalateur et vous ne devez pas utiliser d'eau ni d'autres liquides pour nettoyer l'inhalateur.
2. Retirez le capuchon protecteur de l'embout buccal en tirant dessus.
3. Essuyez l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et de l'inhalateur à l'aide d'un chiffon ou d'un mouchoir en papier propre et sec.
4. Remettez le capuchon en place sur l'embout buccal.

### **Si vous avez utilisé plus de Trimbow que vous n'auriez dû**

Il est important que vous preniez votre dose en suivant les indications de votre médecin. Ne dépassez pas la dose prescrite sans en avoir parlé avec votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de Trimbow que vous n'auriez dû, certains des effets indésirables décrits dans la rubrique 4 sont susceptibles de survenir.

Prévenez votre médecin si vous avez utilisé plus de Trimbow que vous n'auriez dû et si vous présentez l'un de ces symptômes. Il est possible que votre médecin veuille vous faire faire des analyses sanguines.

Si vous ressentez l'un de ces symptômes, informez-en votre médecin.

### **Si vous oubliez d'utiliser Trimbow**

Prenez votre dose dès que vous vous apercevez de l'oubli. S'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée ; prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Trimbow**

Il est important d'utiliser Trimbow tous les jours. N'arrêtez pas d'utiliser Trimbow et ne diminuez pas la dose, même si vous vous sentez mieux ou si vous n'avez pas de symptômes. Si vous souhaitez faire cela, parlez-en avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Juste après l'utilisation de Trimbow, il existe un risque d'aggravation de l'essoufflement et du sifflement respiratoire, ce que l'on appelle un bronchospasme paradoxal (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000). Si cela se produit, vous devez arrêter d'utiliser Trimbow et utiliser sans attendre votre « traitement de secours » par inhalateur à action rapide afin de traiter l'essoufflement et le sifflement respiratoire. Vous devez contacter votre médecin au plus vite.

Informez immédiatement votre médecin :

- si vous avez une réaction allergique telle qu'une allergie cutanée, de l'urticaire, des démangeaisons cutanées, une éruption cutanée (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100), des rougeurs sur la peau, un gonflement de la peau ou des muqueuses, en particulier au niveau des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000).
- si vous ressentez des douleurs ou une gêne au niveau des yeux, une vision temporairement floue, des halos dans le champ de vision ou une coloration des images perçues associée à une rougeur des yeux. Il pourrait s'agir des signes d'une crise aiguë de glaucome à angle fermé (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Informez votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant l'utilisation de Trimbow, car il pourrait s'agir des symptômes d'une infection pulmonaire (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- fièvre ou frissons
- augmentation de la production du mucus, changement de couleur du mucus
- augmentation de la toux ou des difficultés à respirer

Les effets indésirables éventuels sont présentés ci-dessous classés selon leur fréquence.

**Fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- mal de gorge
- nez qui coule ou nez bouché et éternuements
- infections fongiques de la bouche. En vous rinçant la bouche ou en vous gargarisant avec de l'eau et en vous brossant les dents juste après l'inhalation, vous pouvez contribuer à prévenir cet effet indésirable.
- enrouement
- maux de tête
- infection urinaire

**Peu fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- grippe
- inflammation des sinus
- démangeaison, écoulement ou congestion nasal(e)
- infections fongiques de la gorge ou de l'œsophage
- mycoses vaginales
- impatiences
- tremblement
- sensations vertigineuses
- anomalie ou diminution du goût
- engourdissement
- inflammation de l'oreille
- battements de cœur irréguliers
- modifications de l'électrocardiogramme (enregistrement de l'activité du cœur)
- battements de cœur anormalement rapides et troubles du rythme cardiaque
- palpitations (sensation de battements cardiaques anormaux)
- rougeurs du visage
- augmentation de l'afflux sanguin dans certains tissus du corps
- toux productive ou non
- irritation de la gorge
- saignements de nez
- bouche sèche
- diarrhée
- difficultés à avaler
- nausées
- problèmes d'estomac
- inconfort digestif après les repas
- sensation de brûlure sur les lèvres
- caries dentaires
- éruption cutanée, urticaire, démangeaisons cutanées
- inflammation de la muqueuse de la bouche avec ou sans ulcères
- augmentation de la transpiration
- crampes et douleurs musculaires
- douleurs dans les bras ou les jambes
- douleurs dans les muscles, les os ou les articulations du thorax
- fatigue
- augmentation de la tension artérielle
- chute du taux de certains éléments contenus dans le sang : de certains globules blancs appelés granulocytes, du potassium ou du cortisol
- augmentation du taux de certains constituants du sang : du glucose, de la protéine C-réactive, du nombre de plaquettes, de l'insuline, des acides gras libres ou des corps cétoniques



**Rare** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- infections thoraciques fongiques
- baisse d'appétit
- troubles du sommeil (sommeil insuffisant ou excessif)
- douleur thoracique oppressante
- sensation de battement cardiaque manquant, battements de cœur anormalement lents
- fuite de sang depuis un vaisseau sanguin vers les tissus environnants
- diminution de la tension artérielle
- faiblesse
- douleur à l'arrière de la bouche et dans la gorge
- inflammation et rougeur de la gorge (pharynx)
- gorge sèche
- mictions douloureuses et fréquentes
- difficultés à uriner et douleur lors de l'émission d'urine
- inflammation des reins

**Très rare** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- diminution du nombre de certaines cellules sanguines appelées plaquettes
- sensation d'essoufflement
- gonflement des mains et des pieds
- retard de croissance chez les enfants et les adolescents

**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- vision floue

**L'utilisation de corticostéroïdes inhalés à haute dose sur une durée prolongée peut, dans de très rares cas, provoquer des effets sur le corps :**

- problèmes de fonctionnement des glandes surrénales (freinage surrénalien)
- diminution de la densité minérale osseuse (fragilisation des os)
- opacification du cristallin dans les yeux (cataracte)

Trimbow ne contient pas de corticostéroïde inhalé à haute dose, mais votre médecin pourra juger nécessaire de mesurer le taux de cortisol dans votre sang de temps à autre.

Les effets indésirables suivants peuvent également survenir avec les corticostéroïdes inhalés à haute dose utilisés sur une durée prolongée, mais leur fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) à ce jour :

- dépression
- anxiété, nervosité, surexcitation ou irritabilité

Ces effets sont davantage susceptibles de se produire chez les enfants.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Trimbow**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant délivrance :

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.

Ne pas percer le récipient pressurisé.

Récipient pressurisé contenant 60 bouffées :

Après délivrance, l'inhalateur peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 2 mois.

Récipient pressurisé contenant 120 et 180 bouffées :

Après délivrance, l'inhalateur peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 4 mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Trimbow**

Les substances actives sont : dipropionate de béclo mé tasone, fumarate de formotérol dihydraté et glycopyrronium.

Chaque dose délivrée (dose sortant de l'embout buccal) contient 87 microgrammes de dipropionate de béclo mé tasone, 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 9 microgrammes de glycopyrronium (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Chaque dose émise (dose sortant de la valve) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclo mé tasone, 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 10 microgrammes de glycopyrronium (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Les autres composants sont : éthanol anhydre, acide chlorhydrique, gaz propulseur : norflurane.

### **Comment se présente Trimbow et contenu de l'emballage extérieur**

Trimbow est une solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Trimbow est fourni dans un récipient pressurisé (en aluminium) équipé d'une valve doseuse. Le récipient pressurisé est intégré dans un inhalateur en plastique. Ce dernier comporte un embout buccal fourni avec un capuchon protecteur en plastique et un compteur de doses (pour les récipients contenant 60 et 120 bouffées) ou un indicateur de doses (pour les récipients contenant 180 bouffées).

Chaque boîte contient un récipient pressurisé permettant de délivrer 60 bouffées, 120 bouffées ou 180 bouffées. Il existe également des conditionnements multiples contenant 2 ou 3 récipients pressurisés permettant de délivrer 120 bouffées chacun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italie

**Fabricants**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via San Leonardo 96  
43122 Parma  
Italie

Chiesi SAS  
2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi  
41260 La Chaussée Saint Victor  
France

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

**България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 29201205

**Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.  
Tel: + 420 261221745

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

**España**

Chiesi España, S.A.U.  
Tel: + 34 93 494 8000

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

**Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.  
Tel.: + 36-1-429 1060

**Malta**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.  
Tel: + 31 88 501 64 00

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

Chiesi Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 620 1421

**Portugal**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Κύπρος**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Τηλ: + 39 0521 2791

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**România**

Chiesi Romania S.R.L.  
Tel: + 40 212023642

**Slovenija**

Chiesi Slovenija d.o.o.  
Tel: + 386-1-43 00 901

**Slovenská republika**

Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 259300060

**Suomi/Finland**

Chiesi Pharma AB  
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom**

Chiesi Ltd  
Tel: + 44 (0)161 488 5555

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.**

**Autres sources d'informations**

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