

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

16.02.2026 № 183

Реєстраційне посвідчення

№ UA/21075/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТРИМБОУ
(TRIMBOW®)

Склад:

діючі речовини: беклометазону дипропіонат, формотеролу fumarату дигідрат, глікопіроній (у вигляді глікопіронію броміду);

1 доставлена доза (виходить із розпилюючої насадки) містить 87 мкг беклометазону дипропіонату, 5 мкг формотеролу fumarату дигідрату та 9 мкг глікопіронію (у вигляді глікопіронію броміду 11 мкг), що відповідає 1 відміряній дозі (виходить із дозуючого клапана), що містить 100 мкг беклометазону дипропіонату, 6 мкг формотеролу fumarату дигідрату та 10 мкг глікопіронію (у вигляді глікопіронію броміду 12,5 мкг);

допоміжні речовини: етанол безводний; кислота хлористоводнева; пропелент: норфлуран (HFA-134a).

Лікарська форма. Розчин для інгаляцій під тиском.

Основні фізико-хімічні властивості: розчин від безбарвного до жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група. Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Адренергічні засоби в комбінації з антихолінергічними засобами, у тому числі трикомпонентні комбінації з кортикостероїдами. Код АТХ R03A L09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Трімбоу містить беклометазону дипропіонат (БДП), формотерол (ФФ) та глікопіроній (Г) у формі розчину, що утворює аерозоль з дрібнодисперсними частинками, середній масовий аеродинамічний діаметр (MMAD) яких складає близько 1,1 мкм зі спільним осадженням трьох компонентів. Частинки аерозолу Трімбоу в середньому значно менші за частинки, що доставляються із недрібнодисперсних лікарських форм. Для беклометазону дипропіонату це забезпечує більш виражений ефект, ніж лікарські форми з недрібнодисперсним розподілом розміру частинок (100 мкг дрібнодисперсного беклометазону дипропіонату у препараті Трімбоу еквівалентні 250 мкг беклометазону дипропіонату в недрібнодисперсній формі).

Беклометазону дипропіонат

Беклометазону дипропіонат, що застосовується інгаляційно у рекомендованих дозах, чинить глюкокортикоїдну протизапальну дію в легенях. Глюкокортикоїди широко застосовуються для пригнічення запалення при хронічних запальних захворюваннях дихальних шляхів. Їхня дія зумовлена зв'язуванням із глюкокортикоїдними рецепторами в цитоплазмі, що призводить до посилення транскрипції генів, які кодують синтез протизапальних білків.

Формотерол

Формотерол є селективним агоністом β_2 -адренергічних рецепторів, який спричиняє розслаблення гладенької мускулатури бронхів у пацієнтів з оборотною обструкцією дихальних шляхів. Бронходилатаційний ефект настає швидко, протягом 1–3 хвилин після інгаляції, і триває до 12 годин після одноразового прийому.

Глікопіроній

Глікопіроній – високоафінний антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії (антихолінергічний засіб), що застосовується інгаляційно як бронходилататор. Глікопіроній діє шляхом блокування бронхоконстрикторної дії ацетилхоліну на клітини гладеньких м'язів дихальних шляхів, тим самим розширюючи дихальні шляхи. Глікопіронію бромід є високоафінним антагоністом мускаринових рецепторів з більш ніж 4-кратною селективністю до М3-рецепторів людини порівняно з М2-рецепторами, що було продемонстровано в дослідженнях.

Клінічна ефективність і безпека

ХОЗЛ

Програма клінічного дослідження III фази для лікування ХОЗЛ проводилася з комбінацією БДП/ФФ/Г 87/5/9¹ (¹ тут і далі числові значення *xx/xx* або *xx/xx/xx* означають комбінацію діючих речовин у відповідних кількостях у мкг) і включала два 52-тижневі активно контрольовані дослідження. Дослідження TRILOGY порівнювало БДП/ФФ/Г з фіксованою комбінацією беклометазону дипропіонату/формотеролу 100/6 по дві інгаляції двічі на день (1368 рандомізованих пацієнтів). Дослідження TRINITY порівнювало БДП/ФФ/Г із тіотропієм 18 мкг у формі інгаляційного порошку в твердих капсулах по 1 інгаляції на день; також ефекти порівнювались з екстемпоральною потрійною комбінацією, що складається з фіксованої комбінації беклометазону дипропіонату/формотеролу 100/6 (що відповідає доставленій дозі 84,6/5,0) по 2 інгаляції двічі на день та тіотропію 18 мкг у формі інгаляційного порошку в твердих капсулах по 1 інгаляції на день (2691 рандомізований пацієнт). Обидва дослідження проводились серед пацієнтів з клінічним діагнозом ХОЗЛ із тяжким або дуже серйозним обмеженням повітряного потоку (об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) менше 50 % від очікуваного), симптомами, оціненими за тестом оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test, CAT) на рівні 10 або вище, і принаймні з одним загостренням ХОЗЛ у попередньому році. У двох дослідженнях брали участь близько 20 % пацієнтів, які використовували спейсер AeroChamber Plus.

Окрім цього, було проведено два дослідження III фази для підтвердження клінічної ефективності та безпеки БДП/ФФ/Г. У 26-тижневому активно контрольованому відкритому дослідженні TRISTAR, БДП/ФФ/Г порівнювали з екстемпоральною фіксованою комбінацією флутиказону/вілантеролу 92/22 у формі порошку для інгаляцій по 1 інгаляції на день та тіотропієм 18 мкг у формі інгаляційного порошку в твердих капсулах по 1 інгаляції на день (1157 рандомізованих пацієнтів). У 52-тижневому активно контрольованому дослідженні TRIBUTE порівнювали БДП/ФФ/Г з фіксованою комбінацією індактеролу/глікопіронію 85/43 порошку для інгаляцій в твердих капсулах по 1 інгаляції на день (1532 рандомізованих пацієнта). Обидва дослідження проводились серед подібної популяції пацієнтів з ХОЗЛ, як і дослідження TRILOGY та TRINITY.

Зменшення загострень ХОЗЛ

Порівняно з фіксованою комбінацією беклометазону дипропіонату/формотеролу, комбінація БДП/ФФ/Г знижувала частоту помірних/важких загострень протягом 52 тижнів на 23 % (частота: 0,41 проти 0,53 випадків на пацієнта/рік; $p = 0,005$). У порівнянні з тіотропієм, БДП/ФФ/Г знижувала частоту помірних/важких загострень протягом 52 тижнів на 20 % (частота: 0,46 проти 0,57 випадків на пацієнта/рік; $p = 0,003$). У порівнянні з фіксованою комбінацією індактеролу та глікопіронію, БДП/ФФ/Г знижувала частоту помірних/тяжких загострень протягом 52 тижнів на 15 % (коефіцієнт: 0,50 проти 0,59 випадків на пацієнта/рік; $p = 0,043$). У порівнянні з тіотропієм, БДП/ФФ/Г також знижувала частоту важких загострень (тобто за винятком помірних загострень) на 32 % (частота: 0,067 проти 0,098 випадків на пацієнта/рік; $p = 0,017$). Не було виявлено різниці при порівнянні БДП/ФФ/Г з екстемпоральною потрійною комбінацією беклометазону дипропіонату/формотеролу з тіотропієм (частота помірних/важких загострень: 0,46 проти 0,45 випадків на пацієнта/рік). Крім того, порівняно з фіксованою комбінацією беклометазону дипропіонату/формотеролу з тіотропієм, БДП/ФФ/Г значно подовжував час до першого загострення (коефіцієнт ризику 0,80 і 0,84 відповідно; $p = 0,020$ і $0,015$ відповідно), без різниці між БДП/ФФ/Г і екстемпоральною потрійною фіксованою комбінацією беклометазону дипропіонату, формотеролу та тіотропію (коефіцієнт ризику 1,06).

Вплив на функцію легень

ОФВ₁ перед введенням дози

У порівнянні з фіксованою комбінацією беклометазону дипропіонату/формотеролу, БДП/ФФ/Г покращувала ОФВ₁ до введення дози на 81 мл після 26 тижнів лікування та на 63 мл після 52 тижнів лікування. У порівнянні з тіотропієм, БДП/ФФ/Г покращувала ОФВ₁ до введення дози на 51 мл через 26 тижнів лікування та на 61 мл після 52 тижнів лікування. Ці покращення були статистично значущими ($p < 0,001$). У порівнянні з фіксованою комбінацією індакатеролу та глікопіронію, БДП/ФФ/Г покращувала середній ОФВ₁ до введення дози за 52 тижні лікування на 22 мл ($p = 0,018$).

Подібні покращення, хоча і не були статистично значущими, спостерігалися на 26-му і 52-му тижні. Під час порівняння БДП/ФФ/Г з екстемпоральною потрійною комбінацією беклометазону дипропіонату/формотеролу з тіотропієм відмінностей не спостерігалося (різниця в 3 мл ОФВ₁ до введення дози після 52 тижнів лікування).

ОФВ₁ через 2 години після введення дози

У порівнянні з фіксованою комбінацією беклометазону дипропіонату/формотеролу, БДП/ФФ/Г значно покращував ОФВ₁ через 2 години після дози на 117 мл після 26 тижнів лікування та на 103 мл після 52 тижнів лікування ($p < 0,001$). Цей показник вимірювався лише в дослідженні TRILOGY.

Ємність вдиху (ЄВ)

У порівнянні з тіотропієм, БДП/ФФ/Г значно покращував ЄВ на 39 мл ($p = 0,025$) через 26 тижнів лікування та на 60 мл ($p = 0,001$) через 52 тижні лікування. Подібні ефекти спостерігалися при порівнянні БДП/ФФ/Г з екстемпоральною потрійною комбінацією. Цей кінцевий результат вимірювався лише в дослідженні TRINITY.

Симптоматичні наслідки

БДП/ФФ/Г значно покращувала задишку (вимірювано за динамічним індексом задишки (TDI): фокальна оцінка) після 26 тижнів лікування порівняно з початковим рівнем (на 1,71 одиниць; $p < 0,001$), але скоригована середня різниця порівняно з фіксованою комбінацією беклометазону дипропіонату/формотеролу не була статистично значущою (0,21 одиниць; $p = 0,160$). Аналіз респондентів показав, що значно більший відсоток пацієнтів мав клінічно значуще покращення (фокальна оцінка ≥ 1) після 26 тижнів з БДП/ФФ/Г, ніж з фіксованою комбінацією беклометазону дипропіонату/формотеролу (57,4 % проти 51,8 %; $p = 0,027$). TDI вимірювався лише у дослідженні TRILOGY.

БДП/ФФ/Г також статистично значуще перевершував фіксовану комбінацію беклометазону дипропіонату/формотеролу, монотерапію тіотропієм та фіксовану комбінацію індакатеролу/глікопіронію щодо покращення якості життя (виміряно по опитувальнику для хворих із респіраторними захворюваннями госпіталю Святого Георгія (SGRQ): загальна оцінка). При порівнянні БДП/ФФ/Г і екстемпоральної потрійної комбінації з фіксованої комбінації флутиказону та вілантеролу з тіотропієм відмінностей не спостерігалося.

Аналіз пацієнтів із відповіддю на лікування показав, що значно більший відсоток пацієнтів мав клінічно значуще покращення (зниження порівняно з початковим рівнем ≥ 4) через 26 і 52 тижні з БДП/ФФ/Г, ніж з фіксованою комбінацією беклометазону дипропіонату/формотеролу або тіотропієм.

Астма

Програма клінічного дослідження фази III при астмі включала два рандомізованих подвійно сліпих активно контрольованих дослідження тривалістю 52 тижні, одне з яких проводилося із застосуванням середньої дози інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) (БДП/ФФ/Г 87/5/9; TRIMARAN), а інше – з високою дозою ІКС (БДП/ФФ/Г 172/5/9; TRIGGER).

Обидва дослідження проводились серед дорослих пацієнтів з клінічним діагнозом астми, які не були контрольовані при подвійному підтримувальному лікуванні із застосуванням середньої дози (TRIMARAN) або високої дози (TRIGGER) комбінації ІКС/ β_2 -агоністи тривалої дії (БАТД) (оцінка Опитувальника Контролю Астми (ACQ) ACQ-7 $\geq 1,5$). Для участі в дослідженні пацієнти повинні були мати хоча б одне загострення астми за попередній рік, що вимагало або лікування системними кортикостероїдами, або відвідування відділення невідкладної допомоги, або госпіталізації в стаціонар.

У дослідженні TRIMARAN порівнювали дві дози БДП/ФФ/Г 87/5/9 (N = 579) двічі на день з фіксованою комбінацією беклометазону дипропіонату/формотеролу 100/6 (доставлена доза 84,6/5,0) (N = 576). У дослідженні TRIGGER порівнювали 2 дози двічі на день БДП/ФФ/Г 172/5/9 (N = 573) з 2 дозами двічі на день фіксованої комбінації беклометазону дипропіонату/формотеролу 200/6 окремо (доставлена доза 177,7/5,1) (N = 576) або з додаванням двох доз тіотропію 2,5 мкг 1 раз на день (N = 288) як відкриту екстемпоральну потрійну комбінацію.

Основною метою досліджень було продемонструвати перевагу або БДП/ФФ/Г 87/5/9, або БДП/ФФ/Г 172/5/9 (2 інгаляції двічі на день) порівняно з відповідним фіксованим подвійним комбінованим препаратом (середні або високі дози ІКС/БАТД) щодо супутніх первинних кінцевих точок (зміна від початкового рівня ОФВ₁ перед лікуванням на 26-му тижні та частота помірною та тяжкого загострення протягом 52 тижнів).

Дослідження TRIGGER не було використано для оцінки порівняльної ефективності БДП/ФФ/Г 172/5/9 проти БДП/ФФ + тіотропій 2,5 мкг. Описові результати наведені в таблиці 1.

Середній вік пацієнтів, залучених до двох основних досліджень, становив 54 роки. Менше 20 % пацієнтів були віком 65 років і більше, серед яких приблизно 60 % пацієнтів були жінки. Під час дослідження близько 16 % (TRIMARAN) і 23 % (TRIGGER) пацієнтів використовували спейсер AeroChamber Plus.

Зменшення загострень астми

У дослідженні TRIMARAN, БДП/ФФ/Г 87/5/9 значно знижував частоту помірних/тяжких загострень у порівнянні з фіксованою комбінацією БДП/ФФ 100/6 (скориговане співвідношення частот 0,846, 95 % ДІ [0,725; 0,987]).

У дослідженні TRIGGER, БДП/ФФ/Г 172/5/9 також знижував частоту помірних/тяжких загострень більше, ніж фіксована комбінація БДП/ФФ 200/6, але цей ефект не досяг статистичної значущості (скориговане співвідношення частоти 0,880, 95 % ДІ [0,751; 1,030], p = 0,11). Через ієрархічне тестування всі кінцеві точки ефективності дослідження TRIGGER і попередньо визначений аналіз тяжких загострень (дані, зібрані з досліджень TRIMARAN та TRIGGER) давали лише номінальні p-значення (див. таблицю 1).

Дані досліджень TRIMARAN та TRIGGER свідчать про те, що час до першого помірною/тяжкого загострення (вторинна кінцева точка) був довшим у групі потрійної комбінації порівняно з відповідною групою подвійної комбінації.

Вплив на функцію легень

В обох дослідженнях БДП/ФФ/Г 87/5/9 та БДП/ФФ/Г 172/5/9 покращували показники функції легень ОФВ₁ перед лікуванням (супутня первинна кінцева точка), пік ОФВ₁ через 0–3 год та ранковий піковий потік видиху (ключові вторинні кінцеві точки), порівняно з фіксованою комбінацією беклометазону дипропіонату/формотеролу 100/6 та 200/6 відповідно після 26 тижнів лікування. Усі покращення були статистично значущими (див. таблицю 1).

Таблиця 1. Результати первинних і вторинних кінцевих точок

Дослідження	TRIMARAN		TRIGGER	
	БДП/ФФ/Г 87/5/9 (N = 579) проти БДП/ФФ ¹ 84,6/5 (N = 576)	БДП/ФФ/Г 172/5/9 (N = 573) проти БДП/ФФ ¹ 177,7/5,1 (N = 576)	БДП/ФФ/Г 172/5/9 (N = 573) проти БДП/ФФ ¹ 177,7/5,1 + тіотропій 2,5 ² мг (N = 288)	
<i>Первинні кінцеві точки</i>				
<i>ОФВ₁ перед застосуванням дози після 26 тижнів (супутня первинна кінцева точка)</i>				
Різниця в лікуванні	+57 мл	+73 мл	-45 мл	
p-значення	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*	
<i>Помірні/тяжкі загострення протягом 52 тижнів (супутня первинна кінцева точка)</i>				

Скоригована частота на пацієнта/рік	1,83 проти 2,16	1,73 проти 1,96	1,73 проти 1,63
Зміна частоти	-15,4 %	-12,0 %	+7,0 %
p-значення	p = 0,033	p = 0,110 (с.н.)	p = 0,502*
Ключові вторинні та вторинні кінцеві точки			
<i>Пік ОФВ₁ через 0–3 год через 26 тижнів (ключова вторинна кінцева точка)</i>			
Різниця в лікуванні	+84 мл	+105 мл	-33 мл
p-значення	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
<i>Ранкова пікова швидкість видиху (ПШВ) протягом 26 тижнів (ключова вторинна кінцева точка)</i>			
Різниця в лікуванні	+8 л/хв	+8 л/хв	-0,2 л/хв
p-значення	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
<i>Частота тяжких загострень протягом 52 тижнів, зведений аналіз (ключова вторинна кінцева точка)</i>			
Скоригована частота на пацієнта/рік	0,24 проти 0,31		н.з.
Зміна частоти	-23,0 %		
p-значення	p = 0,008*		
<i>Час до першого помірного/важкого загострення протягом 52 тижнів (вторинна кінцева точка)</i>			
Коефіцієнт ризику	0,84	0,80	1,03
p-значення	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
<i>Час до першого тяжкого загострення протягом 52 тижнів, зведений аналіз (вторинна кінцева точка)</i>			
Коефіцієнт ризику	0,79		н.з.
p-значення	p = 0,011*		

н.з. = не застосовно

с.н. = статистично незначущі

¹ = фіксована комбінація беклометазону дипропіонату (БДП) та формотеролу fumarату (ФФ)

² = відкрита етикетка тимчасового застосування

* = номінальні p-значення

Сумісні первинні кінцеві точки (ОФВ₁ до введення дози на 26-му тижні та частота помірних і тяжких загострень протягом 52 тижнів) та ключові вторинні кінцеві точки (ОФВ₁ через 0–3 год на 26 тижні, ранкова ПШВ протягом 26 тижнів та частота важких загострень [зведений аналіз TRIMARAN і TRIGGER] протягом 52 тижнів) були частиною стратегії закритого підтверджувального тестування з поетапним зниженням, що дозволило контролювати множинність аналізів.

Оскільки тест на перевагу однієї з сумісних первинних кінцевих точок дослідження TRIGGER не досяг статистичної значущості, результати для кінцевих точок ефективності TRIGGER та частоти тяжких загострень (зведений аналіз) є номінальними p-значеннями і мають виключно описовий характер.

Оскільки дослідження TRIGGER не було спрямоване на оцінку порівняльної ефективності БДП/ФФ/Г 172/5/9 проти БДП/ФФ 177,7/5,1 в поєднанні з тіотропієм 2,5 мг, незрозуміло, чи спостережувані відмінності є реальними чи випадковими.

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів скасувало зобов'язання подавати результати досліджень Трімбоу для всіх підгруп педіатричної популяції з ХОЗЛ.

Безпека та ефективність Трімбоу у дітей та підлітків з астмою до 18 років ще не встановлені (див. розділ «Спосіб застосування та дози» для інформації про використання у дітей).

Фармакокінетика.

Трімбоу – фіксована комбінація

Системний вплив беклометазону дипропіонату, формотеролу та глікопіронію вивчався у фармакокінетичному дослідженні, проведеному за участю здорових добровольців. У дослідженні порівнювались дані, отримані після лікування одноразовою дозою Трімбоу (4 інгаляції 100/6/25, незареєстрована форма, що містить вдвічі більше глікопіронію від затвердженої кількості) або одноразовою дозою екстемпоральної комбінації беклометазону дипропіонату/формотеролу (4 інгаляції 100/6) плюс глікопіроній (4 інгаляції по 25 мкг). Максимальна концентрація у плазмі крові та системна експозиція основного активного метаболіту беклометазону дипропіонату (беклометазону 17-монопропіонату) і формотеролу були подібними після застосування фіксованої або екстемпоральної комбінації. Для глікопіронію максимальна концентрація у плазмі крові була подібною після застосування фіксованої або екстемпоральної комбінації, тоді як системна експозиція була дещо вищою після застосування препарату Трімбоу, ніж при застосуванні екстемпоральної комбінації. У цьому дослідженні також вивчалась потенційна фармакокінетична взаємодія між активними компонентами препарату Трімбоу, порівнюючи фармакокінетичні дані, отримані після одноразової дози екстемпоральної комбінації або після одноразової дози окремих компонентів беклометазону дипропіонату/формотеролу або глікопіронію. Не було виявлено чітких ознак фармакокінетичної взаємодії, однак при застосуванні екстемпоральної комбінації рівні формотеролу та глікопіронію були тимчасово дещо вищими одразу після прийому порівняно з окремими компонентами. Слід зазначити, що однокомпонентний глікопіроній у формі дозованого аерозолу під тиском, який використовувався у дослідженні фармакокінетики, наразі не доступний на ринку.

Пропорційність доз системної та легеневої експозиції беклометазону дипропіонату досліджували у фармакокінетичному дослідженні, проведеному за участю здорових добровольців із застосуванням незареєстрованого препарату Трімбоу, що містить удвічі більшу дозу глікопіронію (у вигляді дозованого аерозолу). У дослідженні порівнювались дані, отримані після лікування одноразовою дозою (4 інгаляції) Трімбоу 200/6/25 або одноразовою дозою (4 інгаляції) Трімбоу 100/6/25 (обидва препарати не зареєстровані і містять вдвічі більше глікопіронію, ніж затверджено). Лікування препаратом Трімбоу 200/6/25 призводило до вдвічі більшої системної та легеневої експозиції беклометазону дипропіонату та його основного метаболіту (беклометазону 17-монопропіонату) порівняно з препаратом Трімбоу 100/6/25, що узгоджується з різним дозуванням цих двох препаратів. Системна та легенева експозиція глікопіронію та формотеролу була подібною після обох курсів лікування, хоча спостерігалася висока варіабельність C_{max} глікопіронію броміду.

Порівняння результатів різних досліджень показало, що фармакокінетика беклометазону 17-монопропіонату, формотеролу та глікопіронію подібна у хворих на ХОЗЛ, пацієнтів з астмою та у здорових добровольців.

Вплив спейсера

У пацієнтів з ХОЗЛ застосування Трімбоу зі спейсером AeroChamber Plus збільшувало доставку в легені беклометазону 17-монопропіонату, формотеролу та глікопіронію (максимальна концентрація в плазмі збільшувалась на 15 %, 58 % та 60 % відповідно). Загальна системна експозиція (виміряна за показником AUC_{0-t}) була незначно знижена для беклометазону 17-монопропіонату (на 37 %) та для формотеролу (на 24 %), тоді як для глікопіронію вона була підвищена (на 45 %). Див. також розділ «Спосіб застосування та дози».

Вплив ниркової недостатності

На системну експозицію (AUC_{0-t}) беклометазону дипропіонату, його метаболіту беклометазону 17-монопропіонату та формотеролу не впливала ниркова недостатність від легкого до важкого ступеня. Для глікопіронію не було виявлено впливу на пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок. Однак у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю спостерігалася збільшення загальної системної експозиції до 2,5 разів (швидкість клубочкової фільтрації менше $30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$), як наслідок значного зменшення кількості, що виводиться з сечею (зменшення ниркового кліренсу глікопіронію приблизно на 90 %). Моделювання з використанням фармакокінетичної моделі показало, що при екстемпоральних значеннях коваріатів (маса тіла менше 40 кг і супутня швидкість клубочкової фільтрації нижче $27 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$), експозиція діючих речовин Трімбоу залишається

приблизно в 2,5-кратному діапазоні порівняно з експозицією у типового пацієнта з середніми значеннями коваріатів.

Беклометазону дипропіонат

Беклометазону дипропіонат – це проліки зі слабкою спорідненістю до глюкокортикоїдних рецепторів, який гідролізуються за допомогою ферментів естераз до активного метаболіту беклометазону 17-монопропіонату, який має більш потужну місцеву протизапальну активність порівняно з проліками беклометазону дипропіонатом.

Всмоктування, розподіл та біотрансформація

Інгаляційно введений беклометазону дипропіонат швидко всмоктується через легені; перед цим відбувається його інтенсивне перетворення у відповідний активний метаболіт – беклометазону 17-монопропіонат, який за допомогою естераз виявляється у більшості тканин. Системна біодоступність активного метаболіту виникає з легень (36 %) та зі всмоктування проковтнутої дози із шлунково-кишкового тракту. Біодоступність проковтнутого беклометазону дипропіонату незначна, тим не менш, досистемне перетворення у беклометазону 17-монопропіонат призводить до того, що 41 % дози абсорбується як активний метаболіт. Зі збільшенням дози інгаляції системний вплив збільшується приблизно лінійно. Абсолютна біодоступність після інгаляції становить приблизно 2 % та 62 % від номінальної дози для незміненого беклометазону дипропіонату та беклометазону 17-монопропіонату відповідно. Після внутрішньовенного введення розподілення беклометазону дипропіонату та його активного метаболіту характеризуються високим плазмовим кліренсом (150 л/год та 120 л/год відповідно) з невеликим об'ємом розподілу у рівноважному стані для беклометазону дипропіонату (20 л) та більшим розподілом у тканинах для його активного метаболіту (424 л). Зв'язування з білками плазми помірно високе.

Виведення

Виведення з калом є основним шляхом виведення беклометазону дипропіонату, переважно у формі полярних метаболітів. Ниркова екскреція беклометазону дипропіонату та його метаболітів незначна. Термінальний період напіввиведення складає 0,5 год та 2,7 год для беклометазону дипропіонату та беклометазону 17-монопропіонату відповідно.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Фармакокінетика беклометазону дипропіонату у пацієнтів з печінковою недостатністю не вивчалась; тим не менш, оскільки беклометазону дипропіонат піддається дуже швидкому метаболізму за допомогою естеразних ферментів, що наявні у кишковому соку, сироватці крові, легенях та печінці, з утворенням більш полярних речовин беклометазону 21-монопропіонату, беклометазону 17-монопропіонату та беклометазону, не очікується, що печінкова недостатність впливатиме на фармакокінетику та профіль безпеки беклометазону дипропіонату.

Формотерол

Всмоктування та розподіл

Після інгаляції формотерол всмоктується з легень та зі шлунково-кишкового тракту. Частка інгаляційної дози, яка проковтується після використання дозованого інгалятора, може становити від 60 % до 90 %. Щонайменше 65 % проковтнутої фракції всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Пікові концентрації незміненої активної речовини у плазмі крові досягаються протягом 0,5–1 год після перорального застосування. Зв'язування формотеролу з білками плазми крові складає 61–64 %, при цьому 34 % зв'язується з альбуміном. Не спостерігалось насичення зв'язування в межах концентрацій, отриманих при застосуванні терапевтичних доз. Період напіввиведення, визначений після перорального застосування, складає 2–3 години. Всмоктування формотеролу є лінійним при інгаляції 12–96 мкг формотеролу фумарату.

Біотрансформація

Формотерол метаболізується у значній мірі, а головний шлях метаболізму включає безпосередню кон'югацію на фенольній гідроксильній групі. Кон'югат з глюкуроновою кислотою є неактивним. Другий основний шлях включає О-диметилування з наступною кон'югацією з групою фенольного 2'-гідроксилу. Ізоферменти цитохрому P450 CYP2D6, CYP2C19 та CYP2C9 беруть участь у О-диметилування формотеролу. Печінка, ймовірно, є

первинною локалізацією метаболізму. Формотерол не інгібує ферменти CYP450 при терапевтично значимих концентраціях.

Виведення

Кумулятивне виведення формотеролу з сечею після однократної інгаляції порошку з дозованого інгалятора збільшувалось лінійно у діапазоні доз 12–96 мкг. В середньому 8 % дози виводилось як незмінений формотерол, а 25 % – як загальний формотерол. На основі виміряних плазмових концентрацій після інгаляції однократної дози 120 мкг на 12-ти здорових добровольцях, середній термінальний період напіввиведення становив 10 годин. (R,R)- і (S,S)-енантіомери становили близько 40 % та 60 % незмінної активної речовини, виведеної з сечею, відповідно. Відносна частка двох енантіомерів залишалась сталою протягом досліджуваного діапазону доз, і не було виявлено ознак більшого накопичення одного енантіомера над іншим після повторного введення. Після перорального застосування (40–80 мкг) у здорових добровольців, 6–10 % дози виводилось із сечею у незмінному вигляді та до 8 % дози виводилось у формі глюкуроніду. Загалом 67 % пероральної дози формотеролу виводилось із сечею (переважно у вигляді метаболітів), а решта – з калом. Нирковий кліренс формотеролу становить 150 мл/хв.

Особливі групи пацієнтів

Фармакокінетика формотеролу у пацієнтів з печінковою недостатністю не вивчалась. Тим не менш, оскільки формотерол метаболізується переважно печінкою, можна очікувати збільшення експозиції у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю.

Глюкопіроній

Всмоктування та розподіл

Глюкопіроній має структуру четвертинного амонію, що обмежує його проходження через біологічні мембрани та призводить до повільної, варіабельної та неповної абсорбції зі шлунково-кишкового тракту. Після інгаляції глікопіронію біодоступність у легенях становила 10,5 % (при вживанні активованого вугілля), в той час як абсолютна біодоступність становила 12,8 % (без вживання активованого вугілля), що підтверджує обмежену абсорбцію через шлунково-кишковий тракт та вказує на те, що понад 80 % системної експозиції глікопіронію відбувалось внаслідок абсорбції в легенях. Після повторних інгаляцій двічі на день у дозах від 12,5 до 50 мкг за допомогою дозованого інгалятора під тиском у пацієнтів з ХОЗЛ глікопіроній продемонстрував лінійну фармакокінетику з незначним системним накопиченням у сталому стані (медіанний коефіцієнт накопичення 2,2–2,5).

Видимий об'єм розподілу (V_z) при інгаляційному введенні глікопіронію був збільшений порівняно з внутрішньовенним введенням (6420 л проти 323 л), що відображає повільніше виведення після інгаляції.

Біотрансформація

Метаболічний процес глікопіронію *in vitro* (на мікросомах та гепатоцитах печінки людини, собак, щурів, мишей та кролів) був подібним серед різних видів, а основною метаболічною реакцією було гідроксилювання на фенільному або циклопентильному кільцях. Було встановлено, що CYP2D6 є єдиним ферментом, відповідальним за метаболізм глікопіронію.

Виведення

Середній період напіввиведення глікопіронію у здорових добровольців становив приблизно 6 годин після внутрішньовенного введення, тоді як після інгаляції у пацієнтів із ХОЗЛ він коливався від 5 до 12 годин у рівноважному стані. Після одноразового внутрішньовенного введення глікопіронію 40 % дози виводилося з сечею протягом 24 годин. У пацієнтів із ХОЗЛ, які отримували повторні інгаляції глікопіронію двічі на день, частка дози, що виводилася з сечею, становила від 13,0 % до 14,5 % у рівноважному стані. Середній нирковий кліренс був подібним у межах досліджуваних доз, а також після одноразової і повторної інгаляції (діапазон 281–396 мл/хв).

Доклінічні дані з безпеки

Фармакологія безпеки

У дослідженні інгаляції на телеметрованих собаках, серцево-судинна система була основною системою-мішенню для гострих ефектів Трімбоу (збільшення частоти серцевих скорочень, зниження артеріального тиску, зміни на ЕКГ при вищих дозах), що, ймовірно, пов'язано

переважно з β_2 -адренергічною активністю формотеролу та антиму斯卡риноюю активністю глікопіронію. Не було виявлено ознак надмірних адитивних ефектів потрійної комбінації порівняно з окремими компонентами.

Токсичність повторних доз

У дослідженнях повторних доз інгаляцій препарату Трімбоу у щурів і собак тривалістю до 13 тижнів, основні спостережувані зміни були пов'язані з впливом на імунну систему (ймовірно, через системні кортикостероїдні ефекти беклометазону дипропіонату та його активного метаболіту беклометазону 17-монопропіонату) та на серцево-судинну систему (ймовірно, пов'язані з β_2 -адренергічною активністю формотеролу та антиму斯卡риноюю активністю глікопіронію). Токсикологічний профіль потрійної комбінації відображає профіль окремих активних компонентів без відповідного збільшення токсичності та неочікуваних результатів.

Токсичність для репродуктивної функції та розвитку

Беклометазону дипропіонат/беклометазону 17-монопропіонат вважався відповідальним за репродуктивну токсичність у щурів, зокрема за зниження частоти зачаття, індексу фертильності, параметри раннього ембріонального розвитку (втрата імплантації), затримку осифікації та збільшення частоти вісцеральних варіацій. Токолітичні та антиму斯卡ринові ефекти, зумовлені β_2 -адренергічною активністю формотеролу та антиму斯卡риноюю активністю глікопіронію, впливали на вагітних щурів на пізніх етапах гестації та/або ранніх етапах лактації, що призводило до втрати плоду.

Генотоксичність

Генотоксичність Трімбоу не оцінювалась, однак окремі активні компоненти не мали генотоксичної активності у звичайних тестових системах.

Канцерогенність

Дослідження канцерогенності Трімбоу не проводились. Однак у 104-тижневому інгаляційному дослідженні канцерогенності у щурів та 26-тижневому пероральному дослідженні канцерогенності на трансгенних мишах Tg-rasH2, глікопіронію бромід не виявив канцерогенного потенціалу, а опубліковані дані довготривалих досліджень беклометазону дипропіонату та формотеролу фумарату у щурів не вказують на його клінічно значущий канцерогенний потенціал.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)

Підтримуюча терапія для дорослих пацієнтів із ХОЗЛ помірного та тяжкого ступеня, які не відповідають достатньою мірою на терапію комбінацією інгаляційного кортикостероїду та β_2 -агоністу тривалої дії (БАТД) або комбінацією БАТД та антагоністів мускаринових рецепторів тривалої дії (інформацію про вплив на контроль симптомів та профілактику загострень див. у розділі «Фармакодинаміка»).

Астма

Підтримуюча терапія астми для дорослих пацієнтів, симптоми захворювання у яких недостатньо контролюються за допомогою підтримуючої комбінації БАТД та середньої дози інгаляційного кортикостероїду, і які перенесли одне або більше загострень астми протягом попереднього року.

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетична взаємодія

Оскільки глікопіроній виводиться переважно нирками, можлива потенційна взаємодія з лікарськими засобами, що впливають на механізми ниркової екскреції (див. розділ «Фармакокінетика»). Вплив інгібування транспорту органічних катіонів (з використанням циметидину як зонд-інгібітора транспортерів OAT2 та MATE1) у нирках на розподіл інгаляційного глікопіронію показав помірне збільшення його загальної системної експозиції

(AUC_{0-t}) на 16 % та незначне зниження ниркового кліренсу на 20 % внаслідок одночасного застосування з циметидином.

Беклометазон менш залежить від метаболізму СYP3A, ніж деякі інші кортикостероїди, і, загалом, взаємодії малоімовірні; однак можливість системних ефектів при одночасному застосуванні з сильними інгібіторами СYP3A (наприклад, ритонавір, кобіцистат) не можна виключити, тому слід дотримуватися обережності та проводити відповідний моніторинг при застосуванні таких лікарських засобів.

Фармакодинамічні взаємодії

Пов'язані з формотеролом

Слід уникати застосування кардіонеселективних β-блокаторів (включаючи очні краплі) пацієнтам, які приймають формотерол інгаляційно. Якщо вони призначаються з нагальних причин, ефект формотеролу буде знижений або відсутній.

Супутнє застосування інших β-адренергічних лікарських засобів може мати потенційно кумулятивні ефекти, тому необхідна обережність при призначенні інших β-адренергічних лікарських засобів одночасно з формотеролом.

Супутнє лікування хінідином, дизопірамідом, прокаїнамідом, антигістамінними препаратами, інгібіторами моноаміноксидази, трициклічними антидепресантами та фенотіазинами може подовжувати інтервал QT та підвищувати ризик шлуночкових аритмій. Крім того, L-допа, L-тироксин, окситоцин та алкоголь можуть порушити серцеву толерантність до β₂-симпатоміметиків.

Супутнє лікування інгібіторами моноаміноксидази, включаючи лікарські засоби зі схожими властивостями, такими як фуразолідон та прокарбазин, може спричинити гіпертензивні реакції.

Існує підвищений ризик виникнення аритмій у пацієнтів, які отримують супутню анестезію з галогенованими вуглеводнями.

Супутнє лікування похідними ксантину, стероїдами або діуретиками може посилити можливий гіпокаліємічний ефект β₂-агоністів (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпокаліємія може підвищити схильність до аритмій у пацієнтів, які приймають серцеві глікозиди.

Пов'язані з глікопіронієм

Довготривале одночасне застосування Трімбоу з іншими антихолінергічними лікарськими засобами не вивчалось і тому не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Не для гострих станів

Цей лікарський засіб не призначений для лікування гострих нападів бронхоспазму або для лікування загострень захворювання (тобто не є засобом невідкладної терапії).

Гіперчутливість

Повідомлялося про реакції гіперчутливості негайного типу після застосування. Якщо з'являються ознаки, що вказують на алергічні реакції, зокрема ангіоневротичний набряк (включаючи утруднене дихання або ковтання, набряк язика, губ та обличчя), кропив'янка або шкірний висип, лікування слід негайно припинити та розпочати альтернативну терапію.

Парадоксальний бронхоспазм

Парадоксальний бронхоспазм може виникати з негайним посиленням свистячого дихання та задишки після застосування препарату. Цей стан слід негайно лікувати швидкодіючими інгаляційними бронхолітичними засобами (засіб для полегшення нападів). Слід негайно припинити лікування, оцінити стан пацієнта та призначити альтернативну терапію у разі необхідності.

Погіршення перебігу захворювання

Не рекомендується різко припиняти лікування. Якщо пацієнти вважають лікування неефективним, слід продовжувати лікування, але обов'язково звернутися до лікаря. Збільшене використання бронходилататорів для полегшення дихання вказує на погіршення основного захворювання і вимагає переоцінки терапії. Раптове або прогресуюче погіршення симптомів є потенційно небезпечним для життя, і пацієнт повинен пройти термінове медичне обстеження.

Ефекти з боку серцево-судинної системи

Через наявність у складі Трімбоу β_2 -агоніста тривалої дії та мускаринового антагоніста тривалої дії, його слід з обережністю застосовувати пацієнтам із серцевими аритміями, особливо з атріовентрикулярною блокадою III ступеня та тахіаритміями (прискорене та/або нерегулярне серцебиття, включаючи фібриляцію передсердь), ідіопатичним підкляпанним аортальним стенозом, гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією, тяжкими захворюваннями серця (зокрема, гострий інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, застійна серцева недостатність), оклюзійним захворюванням судин (зокрема, атеросклероз), артеріальною гіпертензією та аневризмою.

З обережністю слід також застосовувати препарат пацієнтам з відомим або підозрюваним подовженням інтервалу QTc (QTc > 450 мілісекунд для чоловіків або > 470 мілісекунд для жінок), як вродженим, так і індукованим лікарськими засобами. Пацієнти з діагностованими описаними серцево-судинними захворюваннями були виключені з клінічних досліджень препарату Трімбоу. Обмежені дані щодо пацієнтів з астмою із супутніми серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику свідчать про те, що ці пацієнти також мають підвищений ризик побічних реакцій, таких як місцеві грибкові інфекції або дисфонія (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо планується анестезія з використанням галогенованих анестетиків, слід переконатися, що Трімбоу не застосовували щонайменше протягом 12 годин до початку анестезії, оскільки існує ризик виникнення серцевих аритмій.

Обережність також необхідна при лікуванні пацієнтів з тиреотоксикозом, цукровим діабетом, феохромоцитомою та нелікованою гіпокаліємією.

Пневмонія у хворих з ХОЗЛ

У пацієнтів з ХОЗЛ, які отримують інгаляційні кортикостероїди, спостерігалось збільшення частоти виникнення пневмонії, в тому числі пневмонії, що потребує госпіталізації. Існують деякі свідчення підвищеного ризику розвитку пневмонії зі збільшенням дози стероїдів, але це не було однозначно продемонстровано в усіх дослідженнях.

Немає переконливих клінічних доказів щодо різниці у ступені ризику розвитку пневмонії серед класів інгаляційних кортикостероїдів.

Лікарі повинні залишатися пильними щодо можливого розвитку пневмонії у пацієнтів з ХОЗЛ, оскільки клінічні ознаки таких інфекцій збігаються з симптомами загострення ХОЗЛ.

Факторами ризику розвитку пневмонії у пацієнтів із ХОЗЛ є активне куріння, похилий вік, низький індекс маси тіла (ІМТ) та ХОЗЛ тяжкого ступеня.

Системні ефекти кортикостероїдів

Системні ефекти можуть проявлятися при застосуванні будь-яких інгаляційних кортикостероїдів, особливо при застосуванні високих доз протягом тривалого періоду часу. Добова доза Трімбоу відповідає середній дозі інгаляційного кортикостероїду; крім того, ймовірність виникнення цих ефектів набагато менша порівняно з пероральними кортикостероїдами. Можливі системні ефекти включають: синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення функції надниркових залоз (адренальна супресія), зниження мінеральної щільності кісток і, рідше, низку психологічних або поведінкових ефектів, включаючи психомоторну гіперактивність, розлади сну, тривожність, депресію або агресію (особливо у дітей). Тому важливо регулярно перевіряти стан пацієнта і знижувати дози інгаляційних кортикостероїдів до найменшої дози, при якій забезпечується ефективний контроль астми (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Трімбоу слід з обережністю призначати пацієнтам з активним або латентним туберкульозом легенів, а також пацієнтам з грибковими захворюваннями легенів та вірусними інфекціями дихальних шляхів.

Гіпокаліємія

Потенційно серйозна гіпокаліємія може бути наслідком терапії β_2 -агоністами. Це може спричинити небажані серцево-судинні ефекти. З особливою обережністю слід призначати пацієнтам з тяжким перебігом захворювання, оскільки цей ефект може посилюватися при наявності гіпоксії. Гіпокаліємія також може бути посилена супутнім лікуванням іншими лікарськими засобами, які можуть спричинювати гіпокаліємію, наприклад, похідними

ксантину, стероїдами та діуретиками (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Також рекомендується дотримуватися обережності при застосуванні ряду протикашльових бронходилататорів для купірування нападів. У таких випадках рекомендується контролювати рівень калію в сироватці крові.

Гіперглікемія

Інгаляції формотеролу можуть спричинити підвищення рівня глюкози в крові. Тому у пацієнтів з цукровим діабетом слід контролювати рівень глюкози в крові під час лікування відповідно до встановлених рекомендацій.

Антихолінергічна дія

Глікопіроній слід з обережністю застосовувати пацієнтам з закритокутовою глаукомою, гіперплазією передміхурової залози або затримкою сечі. Пацієнтів слід інформувати про ознаки та симптоми гострої закритокутової глаукоми, а також про необхідність негайного припинення лікування та звернення до лікаря у разі розвитку будь-яких з цих ознак або симптомів.

Крім того, через антихолінергічну дію глікопіронію, не рекомендується довготривале сумісне застосування з іншими лікарськими засобами, що містять антихолінергічні компоненти (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з тяжким порушенням функції нирок

Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок, у тому числі з термінальною стадією ниркової недостатності, що потребує діалізу, особливо якщо це пов'язано зі значним зниженням маси тіла, Трімбоу слід застосовувати лише в разі, коли очікувана користь переважає потенційний ризик (див. розділ «Фармакокінетика»). Такі пацієнти повинні перебувати під наглядом щодо потенційних побічних реакцій.

Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки

Пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки Трімбоу слід застосовувати лише в разі, коли очікувана користь переважає потенційний ризик (див. розділ «Фармакокінетика»). Такі пацієнти повинні перебувати під наглядом щодо потенційних побічних реакцій.

Профілактика інфекцій ротоглотки

Для зниження ризику кандидозних інфекцій ротоглотки, пацієнтам слід рекомендувати полоскати рот або горло водою, не ковтаючи її, або чистити зуби після інгаляції призначеної дози.

Порушення зору

Порушення зору можуть спостерігатися при застосуванні системних та місцевих кортикостероїдів. Якщо у пацієнта спостерігаються такі симптоми, як помутніння поля зору або інші порушення зору, слід розглянути можливість направлення до офтальмолога для оцінки можливих причин, до яких можуть належати катаракта, глаукома або рідкісні захворювання, такі як центральна серозна хоріоретинопатія (ЦСХРП), про які повідомлялося після застосування системних та місцевих кортикостероїдів.

Поступове зниження дози

Пацієнти повинні регулярно проходити переоцінку у лікаря, щоб забезпечити оптимальне дозування беклометазону/формотеролу/глікопіронію, яке повинно змінюватися лише за рекомендацією лікаря. Дози слід підбирати найменші, але при яких зберігається ефективний контроль симптомів астми.

Вміст етанолу

Цей лікарський засіб містить 8,856 мг етанолу на одну інгаляцію, що еквівалентно 17,712 мг етанолу на дві інгаляції. Існує теоретична можливість взаємодії, особливо у чутливих пацієнтів, які приймають дисульфірам або метронідазол.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає досвіду або доказів щодо проблем безпеки при використанні пропеленту норфлурану (HFA-134a) жінкам під час вагітності або годування груддю. Однак дослідження впливу HFA-134a на репродуктивну функцію та ембріональний розвиток у тварин не виявили клінічно значущих несприятливих ефектів.

Вагітність

Дані щодо застосування препарату Трімбоу вагітним жінкам відсутні або обмежені. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Відомо, що глюкокортикоїди можуть спричиняти ефекти на ранній стадії вагітності, тоді як β_2 -симпатоміметики, такі як формотерол, мають токолітичну дію. Тому, як запобіжний захід, бажано уникати застосування Трімбоу під час вагітності та пологів.

Трімбоу слід застосовувати під час вагітності, тільки якщо очікувана користь для пацієнтки переважає потенційний ризик для плода. Немовлята та новонароджені, матері яких отримували значні дози препарату, повинні перебувати під наглядом на предмет пригнічення функції надниркових залоз.

Годування груддю

Немає відповідних клінічних даних щодо застосування препарату Трімбоу у період годування груддю. Глюкокортикоїди виділяються у грудне молоко. Доцільно припустити, що беклометазону дипропіонат та його метаболіти також виділяються з грудним молоком. Невідомо, чи виділяються формотерол або глікопіроній (включаючи їх метаболіти), але вони були виявлені в молоці годуючих тварин. Антихолінергічні засоби, такі як глікопіроній, можуть пригнічувати лактацію. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії Трімбоу, беручи до уваги користь від грудного вигодовування для дитини та користь від терапії для жінки.

Фертильність

Спеціальні дослідження щодо безпеки застосування Трімбоу для фертильності людини не проводились. Дослідження на тваринах показали порушення фертильності (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Трімбоу має незначний або не має жодного впливу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Рекомендована доза – по дві інгаляції двічі на день. Максимальна доза – по дві інгаляції двічі на день.

Пацієнту слід рекомендувати приймати Трімбоу щодня, навіть у разі безсимптомного перебігу захворювання. Якщо симптоми виникають у період між дозами, слід застосовувати інгаляційний β_2 -агоніст короткої дії для негайного полегшення.

Астма

При виборі початкової дози Трімбоу слід враховувати тяжкість захворювання пацієнтів, їхнє попереднє лікування астми, зокрема дози ІКС, а також поточний контроль пацієнтами симптомів астми та ризик майбутніх загострень.

Поступове зниження дози лікування

Пацієнти повинні регулярно проходити повторний огляд у лікаря, щоб підтримувати оптимальні дози беклометазону/формотеролу/глікопіронію та змінювати їх лише за медичними показаннями. Дози слід коригувати до найнижчих, при яких зберігається ефективний контроль симптомів астми.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти похилого віку

Пацієнтам похилого віку (65 років і старше) коригування дози не потрібне.

Ниркова недостатність

Трімбоу можна застосовувати у рекомендованій дозі пацієнтам з легким (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] ≥ 50 до < 80 мл/хв/1,73 м²) та помірним (ШКФ ≥ 30 до < 50 мл/хв/1,73 м²) порушенням функції нирок. Застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) або термінальною стадією ниркової недостатності (ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м²), які потребують діалізу, особливо якщо це пов'язано зі значним

зниженням маси тіла, слід розглядати лише тоді, коли очікувана користь переважає потенційний ризик (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність

Немає відповідних даних щодо застосування Трімбоу пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлд-П'ю), тому таким пацієнтам лікарський засіб слід застосовувати з обережністю (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Для інгаляційного застосування.

Для забезпечення належного застосування лікарського засобу, лікар або інший медичний працівник повинен показати пацієнту, як правильно користуватися інгалятором, а також регулярно перевіряти техніку інгаляції пацієнта (див. підрозділ «Інструкція із застосування» нижче). Пацієнту слід порадити уважно прочитати інструкцію для медичного застосування і дотримуватись вказівок, зазначених у ній.

Цей лікарський засіб забезпечений лічильником доз або індикатором доз на задній частині інгалятора, який показує, скільки доз залишилося. Для контейнеру на 120 доз кожен раз, коли пацієнт натискає на контейнер, випускається порція розчину, а лічильник зменшується на одну одиницю. Для контейнеру на 180 доз кожен раз, коли пацієнт натискає на контейнер, випускається порція розчину, а індикатор повертається на невелику величину; кількість залишкових доз відображається з інтервалом у 20 доз.

Пацієнта слід попередити не впускати інгалятор, оскільки це може спричинити зворотний відтік на лічильнику.

Інструкція із застосування

Підготовка інгалятора

Перед першим застосуванням інгалятора пацієнт повинен випустити одну дозу в повітря, щоб переконатися, що інгалятор працює належним чином (підготовка). Перед підготовкою контейнерів на 120 або 180 доз, лічильник або індикатор повинен показувати 121 або 180 натискань, відповідно. Після підготовки лічильник або індикатор повинен показувати 120 або 180 відповідно.

Використання інгалятора

Для використання інгалятора пацієнт повинен знаходитись у вертикальному положенні стоячи або сидячи. Необхідно дотримуватись наведених нижче кроків. **ВАЖЛИВО:** не слід виконувати дії кроків 2–5 дуже швидко:

1. Пацієнт повинен зняти захисний ковпачок із загубника і перевірити, що загубник чистий і не містить пилу, бруду або інших сторонніх предметів.
2. Пацієнт повинен повільно та глибоко видихнути, наскільки зручно, щоб спорожнити легені.
3. Пацієнт повинен тримати корпус інгалятора вертикально смістю догори і розмістити мундштук між зубами, але не кусаючи його. Слід обхватити загубник губами, тримаючи язик плоско під ним.
4. Одночасно пацієнт повинен зробити повільний та глибокий вдих через рот, поки легені не наповняться повітрям (це має зайняти приблизно 4–5 секунд). Одразу після початку вдиху слід сильно натиснути на верхню частину інгалятора, щоб випустити одну дозу препарату.
5. Пацієнт повинен затримати дихання на максимально можливий час, після чого вийняти інгалятор з рота та повільно видихнути. Не слід видихати в інгалятор.
6. Потім пацієнт повинен перевірити лічильник доз або індикатор доз, щоб переконатися, що він перемістився відповідно.

Для другої інгаляції пацієнт повинен тримати інгалятор у вертикальному положенні приблизно 30 секунд і потім повторити кроки 2–6.

Якщо після інгаляції з'являється аерозольний туман з інгалятора або з куточків рота, процедуру слід повторити, починаючи з кроку 2.

Після використання пацієнт повинен закрити інгалятор захисним ковпачком та перевірити лічильник доз або індикатор доз.

Після інгаляції пацієнт повинен прополоскати рот або горло водою, не ковтаючи її, або почистити зуби (див. також розділ «Особливості застосування»).

Коли слід придбати новий інгалятор

Пацієнту слід порадити придбати новий інгалятор, коли лічильник або індикатор покаже число 20. Слід припинити використання інгалятора, коли лічильник або індикатор показує 0, оскільки залишкова кількість доз може бути недостатньою для вивільнення повної дози.

Додаткові інструкції для окремих груп пацієнтів

Пацієнтам зі слабкими руками може бути легше утримувати інгалятор обома руками. Для цього вказівні пальці розміщують на верхній частині корпусу інгалятора, а обидва великих пальці – на основі інгалятора.

Пацієнти, яким складно синхронізувати вдих із вивільненням дози аерозолю, можуть використовувати спейсер AeroChamber Plus, попередньо очищений відповідно до інструкції, що додається до пристрою. Лікар або фармацевт повинні проінструктувати пацієнта щодо правильного використання та зберігання інгалятора та спейсера, а також перевірити техніку їх використання, щоб впевнитися в оптимальності доставки інгаляційного засобу у легені. У пацієнтів, що використовують спейсер AeroChamber Plus, оптимальність доставки засобу забезпечується постійним повільним та глибоким диханням через спейсер, без інтервалу між натиском та інгаляцією. Альтернативно, пацієнти можуть просто дихати вільно (через рот) після інгаляції, як зазначено в інструкції до спейсера, для отримання лікарського засобу (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Очищення

Для регулярного очищення інгалятора необхідно щотижня знімати ковпачок із загубника та протирати загубник всередині та ззовні сухою серветкою. Не слід виймати контейнер із корпусу інгалятора. Не використовувати воду або інші рідини для очищення загубника.

Діти.

ХОЗЛ: немає відповідних даних щодо застосування Трімбоу в педіатричній популяції (віком до 18 років) для лікування ХОЗЛ.

Астма: безпека та ефективність Трімбоу в педіатричній популяції (віком до 18 років) ще не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Передозування Трімбоу може спричинити ознаки та симптоми, зумовлені фармакологічною дією окремих компонентів, включаючи ті, що виникають при передозуванні інших β_2 -агоністів або антихолінергічних препаратів, та характерні симптоми для відомих ефектів ІКС (див. розділ «Особливості застосування»). У разі передозування, пацієнта слід лікувати підтримуючими засобами з відповідним моніторингом за необхідності.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося у пацієнтів з ХОЗЛ або астмою, були відповідно: дисфонія (0,3 % та 1,5 %) та кандидоз порожнини рота (0,8 % та 0,3 %), що зазвичай пов'язані з інгаляційними кортикостероїдами; м'язові спазми (0,4 % та 0,2 %), які можна віднести до β_2 -агоністів тривалої дії; сухість у роті (0,4 % та 0,5 %), що є типовим антихолінергічним ефектом. У пацієнтів з астмою побічні реакції, як правило, з'являються протягом перших 3 місяців після початку терапії і стають менш частими при тривалому застосуванні (після 6 місяців лікування).

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції, пов'язані з беклометазону дипропіонатом/формотеролом/глікопіронієм, які виникали під час клінічних досліджень та післяреєстраційного досвіду, а також побічні реакції, перелічені для окремих затверджених компонентів, наведені нижче та згруповані за класами систем органів і частотою виникнення. Частота визначається як: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$) та невідомо (не можна оцінити на основі доступних даних).

Класи систем органів	Побічні реакції	Частота
Інфекції та інвазії	Пневмонія (у хворих на ХОЗЛ), фарингіт, кандидоз порожнини рота, інфекція сечовивідних шляхів ¹ , назофарингіт ¹	Часто
	Грип ¹ , грибова інфекція ротової порожнини, орофарингеальний кандидоз, кандидоз стравоходу, грибовий (оро)фарингіт, синусит ¹ , риніт ¹ , гастроентерит ¹ , вульвовагінальний кандидоз ¹	Нечасто
	Інфекція нижніх дихальних шляхів (грибова)	Рідко
З боку крові та лімфатичної системи	Гранулоцитопенія ¹	Нечасто
	Тромбоцитопенія ¹	Дуже рідко
З боку імунної системи	Алергічний дерматит ¹	Нечасто
	Реакції гіперчутливості, включаючи еритему, набряки губ, обличчя, очей та глотки	Рідко
З боку ендокринної системи	Пригнічення функції наднирників ¹	Дуже рідко
З боку метаболізму та харчування	Гіпокаліємія, гіперглікемія	Нечасто
	Зниження апетиту	Рідко
З боку психіки	Непосидючість ¹	Нечасто
	Безсоння	Рідко
	Психомоторна гіперактивність ¹ , порушення сну ¹ , тривожність, депресія ¹ , агресія ¹ , поведінкові зміни (переважно у дітей) ¹	Невідомо
З боку нервової системи	Головний біль	Часто
	Тремор, запаморочення, дисгевзія ¹ , гіпостезія ¹	Нечасто
	Гіперсомнія	Рідко
З боку органів зору	Глаукома ¹ , катаракта ¹	Дуже рідко
	Помутніння поля зору ¹ (див. розділ «Особливості застосування»)	Невідомо
З боку органів слуху та лабіринту	Отосальпінгіт ¹	Нечасто
З боку серцевої діяльності	Фібриляція передсердь, подовження інтервалу QT на ЕКГ, тахікардія, тахіаритмія ¹ , серцебиття	Нечасто
	Стенокардія (стабільна ¹ та нестабільна), екстрасистоли (вентрикулярна ¹ та суправентрикулярна), вузловий ритм, синусова брадикардія	Рідко
З боку судинної системи	Гіперемія ¹ , приливи крові ¹ , гіпертензія	Нечасто
	Вихід крові за межі судинного русла	Рідко
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Дисфонія	Часто
	Астматичний криз ¹ , кашель, продуктивний кашель ¹ , подразнення горла, носові кровотечі ¹ , еритема глотки	Нечасто
	Парадоксальний бронхоспазм ¹ , загострення астми, біль у ротоглотці, запалення глотки, сухість у горлі	Рідко
	Задишка ¹	Дуже рідко
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея ¹ , сухість у роті, дисфагія ¹ , нудота, диспепсія ¹ , відчуття печіння на губах ¹ , дентальний карієс ¹ , (афтозний) стоматит	Нечасто
З боку шкіри та підшкірних тканин	Зуд ¹ , кропив'янка, висип, гіпергідроз ¹	Нечасто
	Ангіонабряк ¹	Рідко

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	М'язовий спазм, міальгія, біль у кінцівці ¹ , біль у м'язах і кістках грудної клітки ¹	Нечасто
	Затримка росту ¹	Дуже рідко
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Дизурія, затримка сечі, нефрит ¹	Рідко
Загальні розлади та порушення у місці введення	Втома ¹	Нечасто
	Астенія	Рідко
	Периферичний набряк ¹	Дуже рідко
Відхилення від норми, що були виявлені у лабораторних дослідженнях	Підвищення рівня С-реактивного білка ¹ , підвищення кількості тромбоцитів ¹ , підвищення рівня вільних жирних кислот ¹ , підвищення рівня інсуліну у крові ¹ , підвищення рівня кетонових тіл у крові ¹ , зниження рівня кортизолу ¹	Нечасто
	Підвищення артеріального тиску ¹ , зниження артеріального тиску ¹	Рідко
	Зменшення щільності кісткової тканини ¹	Дуже рідко

¹ Побічні реакції, зазначені в інструкціях хоча б одного з окремих компонентів, але які не спостерігалися як побічні реакції під час клінічних досліджень Трімбоу.

Серед спостережуваних побічних реакцій наступні найчастіше пов'язані з:

Беклометазону дипропіонат

Пневмонія, грибові інфекції ротової порожнини, грибові інфекції нижніх дихальних шляхів, дисфонія, подразнення горла, гіперглікемія, психічні розлади, зниження рівня кортизолу, помутніння поля зору.

Формотерол

Гіпокаліємія, гіперглікемія, тремор, серцебиття, м'язові спазми, подовження інтервалу QT на ЕКГ, підвищення артеріального тиску, зниження артеріального тиску, фібриляція передсердь, тахікардія, тахіаритмія, стенокардія (стабільна та нестабільна), шлуночкова екстрасистолія, вузловий ритм.

Глікопіроній

Глаукома, фібриляція передсердь, тахікардія, серцебиття, сухість у роті, зубний карієс, дизурія, затримка сечі, інфекції сечовивідних шляхів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу постійно контролювати співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

22 місяці.

Умови зберігання.

Перед першим використанням зберігати у холодильнику (2–8 °С). Після першого використання зберігати не більше 4 місяців при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Не піддавати впливу температур вище 50 °С. Не проколувати контейнер під тиском. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 120 доз у контейнері; по 1 контейнеру з дозуючим клапаном в пластиковому інгаляторі із вбудованим лічильником доз і розпилюючою насадкою та захисним ковпачком у картонній коробці.

По 180 доз у контейнері; по 1 контейнеру з дозуючим клапаном в пластиковому інгаляторі із вбудованим індикатором доз і розпилюючою насадкою та захисним ковпачком у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ/ Chiesi Pharmaceuticals GmbH.

К'езі Фармацеутиці С.п.А. / Chiesi Farmaceutici S.p.A.

К'езі С.А.С. / Chiesi S.A.S.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Гонзагагасе 16/16, 1010 Відень, Австрія / Gonzagagasse 16/16, 1010 Wien, Austria.

Via Сан Леонардо 96, 43122, Парма, Італія / Via San Leonardo 96 - 43122, Parma, Italy.

Вулиця Лікарів Альберто і Паоло К'езі, 2, 41260 Ла Шоссе-Сен-Віктор, Франція / 2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi, 41260 La Chaussee-Saint-Victor, France.

Дата останнього перегляду. 16.02.2026