

**MENTIONS LEGALES COMPLETES
TRIMBOW 87/5/9 µg/dose**

1.DENOMINATION DU MEDICAMENT : TRIMBOW 87/5/9 µg/dose, 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 bêclométasone (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 bêclométasone (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 « Liste des excipients » **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 (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et les 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Insuffisance

hépatique : En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). **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 avec de l'eau sans l'avaler ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Précautions particulières d'élimination et manipulation »). L'inhalateur est muni d'un compteur indiquant le nombre de doses à inhaller 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 « Précautions particulières d'élimination et manipulation » **4.3 Contre-indications** : Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients » **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 aiguë Hypersensibilité Des réactions d'hypersensibilité immédiate (allergie) ont été rapportées. En cas d'apparition de signes évocateurs d'une réaction allergique, tels qu'un angioédème (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 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, 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 surrénales, 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 « Interactions avec d'autre médicaments et autres formes d'interactions ») 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 concomittante au long cours de Trimbow avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques n'est pas recommandée (voir rubrique « Interactions avec d'autre médicaments et autres formes d'interactions »). 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 « Propriétés pharmacocinétiques »). La survenue d'effets indésirables éventuels devra être particulièrement surveillée chez ces patients. Patients présentant une 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 « Propriétés pharmacocinétiques »). 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 « Propriétés pharmacocinétiques ») 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 « Propriétés pharmacodynamiques »). Prévention des candidoses oropharyngées : Afin de réduire le risque de candidose oropharyngée, il sera conseillé aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau sans l'avaler ou encore de se brosser les dents après avoir inhalé la dose prescrite.

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 « Propriétés pharmacocinétiques »). 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 (ASC0_{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 bêclométasone 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 formoterol. 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, la disopyramide, le procaïnamide, 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 méthronidazole. **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 « Données de sécurité préclinique »). 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 bêclométasone 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. La décision soit

d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Trimbow doit être prise en tenant compte du 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 « Données de sécurité préclinique »).

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 0,5 % des sujets exposés), qui est un risque connu avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,5 %), déjà décrite avec les bêta-2-agoniste de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,5 %), 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, 2 004 patients ont été traités en administrations répétées par l'association dipropionate de bêclométasone/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) ¹ , pharyngite ¹ , candidose orale ¹ , infection des voies urinaires ¹ , rhinopharyngite ¹	Fréquent
	Grippe ¹ , mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne ¹ , sinusite ¹ , rhinite ¹ , gastroentérite ¹ , candidose vulvovaginale ¹	Peu fréquent
	Mycoses des voies respiratoires basses	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Granulopénie ¹	Peu fréquent
	Thrombopénie ¹	Très rare
Affections du système	Dermatite allergique ¹	Peu fréquent

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx	Rare
Affections endocriniennes	Inhibition des fonctions surrénales ¹	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie ¹ , hyperglycémie ¹	Peu fréquent
	Baisse de l'appétit	Rare
Affections psychiatriques	Impatiences ¹	Peu fréquent
	Hyperactivité psychomotrice ¹ , troubles du sommeil ¹ , anxiété ¹ , syndrome dépressif ¹ , agression ¹ , troubles du comportement (principalement chez l'enfant) ¹	Fréquence indéterminée
	Insomnie	Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Tremblement ¹ , sensation vertigineuse ¹ , dysgueusie ¹ , hypoesthésie ¹	Peu fréquent
	Hypersomnie	Rare
Affections oculaires	Glaucome ¹ , cataracte ¹	Très rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Inflammation de la trompe d'Eustache ¹	Peu fréquent
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie ¹ , palpitations	Peu fréquent
	Angor (stable ¹ et instable), extrasystoles ventriculaires ¹ , tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale	Rare
Affections vasculaires	Hyperhémie ¹ , bouffée vaso-motrice ¹	Peu fréquent
	Hématome, hypertension artérielle	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie	Fréquent
	Toux, toux productive ¹ , irritation de la gorge, épistaxis ¹	Peu fréquent
	Bronchospasme paradoxal ¹ , douleur oropharyngée	Rare
	Dyspnée ¹	Très rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ¹ , bouche sèche, dysphagie ¹ , nausées ¹ , dyspepsie ¹ , sensation de brûlure des lèvres ¹ , caries dentaires ¹	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ¹ , urticaire ¹ , prurit ¹ , hyperhidrose ¹	Peu fréquent
	Angioédème ¹	Rare
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses ¹ , douleur musculosquelettique du thorax ¹	Peu fréquent
	Retard de croissance ¹	Très rare
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie ¹ , rétention urinaire ¹	Peu fréquent
	Néphrite ¹	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹ , asthénie ¹	Peu fréquent
	Œdèmes périphériques ¹	Très rare

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Investigations	Protéine C-réactive augmentée ¹ , numération plaquettaire augmentée ¹ , acides gras libres augmentés ¹ , insuline sanguine augmentée ¹ , acidocétose ¹ , diminution de la cortisolémie ¹	Peu fréquent
	Augmentation de la pression artérielle ¹ , diminution de la pression artérielle ¹	Rare
	Diminution de la densité osseuse ¹	Très rare

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

Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au : *dipropionate de bêclométasone* : pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie. *formotérol* : hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'electrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor, 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»). La conduite à tenir en cas de surdosage, est le traitement symptomatique et une surveillance adaptée si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES **5.1 Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes,

adrénergiques en association avec anticholinergiques, Code ATC : R03AL09. Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques Trimbow est une solution contenant du dipropionate de bêclométasone, du formotérol et du glycopyrronium. Trimbow délivre un aérosol de particules extrafines 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 extrafines", ce qui confère un effet pharmacodynamique du dipropionate de bêclométasone, plus important comparativement aux formulations "non extrafines" (100 microgrammes de dipropionate de bêclométasone particules "extrafines" de Trimbow équivalent à 250 microgrammes de dipropionate de bêclométasone d'une formulation "non extrafine"). Dipropionate de bêclométasone Le dipropionate de bêclométasone 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 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 et 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 bêclométasone/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 les produits séparés de l'association fixe dipropionate de bêclométasone/formotérol 100/6 microgrammes administrée à la dose de deux inhalations deux fois par jour plus tiotropium 18 microgrammes en poudre pour inhalation en gélule administré 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 prédictive), 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. *Réduction des exacerbations de BPCO* Comparativement au groupe traité par l'association fixe de dipropionate de bêclométasone et de formotérol, le taux d'exacerbations modérées/sévères à la 52ème 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 52ème 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 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 observée de différence entre le groupe traité par Trimbow et celui traité par l'association fixe dipropionate de bêclométasone/formotérol 100/6 microgrammes plus tiotropium 18 microgrammes en poudre pour inhalation en gélule (exacerbations modérées/sévères : 0,46 versus 0,45 événement par patient par an). 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 bêclométasone/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 fixe dipropionate de bêclométasone/formotérol 100/6 microgrammes plus tiotropium 18 microgrammes (risque relatif : 1,06). *Effets sur la fonction pulmonaire VEMS pré-dose* : Le VEMS pré-dose était amélioré de 81 mL à la 26ème semaine de traitement et de 63 mL à la 52ème semaine de traitement dans le groupe traité par Trimbow comparativement au groupe traité par l'association fixe de dipropionate de bêclométasone et de formotérol. Le VEMS pré-dose était amélioré de 51 mL à la 26ème semaine de traitement et de 61 mL à la 52ème semaine de traitement dans le groupe traité par Trimbow comparativement au groupe traité par tiotropium. Ces améliorations étaient statistiquement significatives ($p < 0,001$). Aucune différence n'a été observée entre le groupe traité par Trimbow et celui traité par l'association fixe dipropionate de bêclométasone/formotérol 100/6 microgrammes plus tiotropium 18 microgrammes (différence de 3 mL du VEMS pré-dose à la 52ème semaine de traitement). *VEMS 2 heures post-dose* : Comparativement au groupe traité par l'association fixe de dipropionate de bêclométasone et de formotérol, le VEMS mesuré 2 heures après administration était amélioré de 117 mL à la 26ème semaine de traitement et de 103 mL à la 52ème 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 26ème et 52ème 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 fixe dipropionate de bêclométasone/formotérol 100/6 microgrammes plus tiotropium 18 microgrammes. 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 26ème 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 bêclométasone/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 bêclométasone/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 bêclométasone/formotérol et par rapport au groupe traité par tiotropium seul (différence statiquement significative). 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 26ème et 52ème semaine était significativement plus élevé dans le groupe traité par Trimbow que dans les groupes traités par l'association fixe dipropionate de bêclométasone/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 « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques Données concernant Trimbow : L'exposition systémique du dipropionate de bêclométasone, 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 bêclométasone/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 bêclométasone

(17-monopropionate de bêclométasone) 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 bêclométasone/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 bêclométasone/formotérol et glycopyrronium. Cette étude a également évalué les interactions pharmacocinétiques potentielles entre les composants actifs de Trimbow en comparant les données pharmacocinétiques obtenues après une dose unique de produits séparés dipropionate de bêclométasone/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 élevés juste après l'administration de dipropionate de bêclométasone/formotérol et glycopyrronium, comparativement à l'administration des composants isolés. Il est à noter que le glycopyrronium, administré isolément en aérosol doseur pressurisé, tel 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 bêclométasone, 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 bêclométasone, 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'ASC0-t) a été légèrement réduite pour le 17-monopropionate de bêclométasone (-37 %) et le formotérol (- 24 %), tandis qu'elle a été augmentée pour le glycopyrronium (+ 45 %). Voir également rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » *Insuffisance rénale :* Il n'a pas été observé de modification de l'exposition systémique (ASC0-t) du dipropionate de bêclométasone, de son métabolite 17-

15

monopropionate de b<éclométasone 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 m²), en relation avec la réduction significative de l'élimination urinaire (réduction d'environ 90 % de la clairance rénale du glycopyrronium). Les estimations à partir d'un modèle pharmacocinétique ont montré que, même en présence de valeurs extrêmes des covariables (masse corporelle inférieure à 40 kg associée à un débit de filtration glomérulaire inférieur à 27 mL/min/1,73 m²), l'exposition aux substances actives de Trimbow restait dans un intervalle d'environ 2,5 fois l'exposition mesurée chez un patient standard pour lequel les covariables avaient des valeurs médianes. Données concernant le dipropionate de b<éclométasone : Le dipropionate de b<éclométasone 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 b<éclométasone, dont l'activité anti-inflammatoire topique est plus puissante que le dipropionate de b<éclométasone. *Absorption, distribution et biotransformation* : Le dipropionate de b<éclométasone inhalé est rapidement absorbé au niveau pulmonaire. Avant d'être absorbé, il est largement métabolisé en 17-monopropionate de b<éclométasone 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 b<éclométasone dégluti est négligeable. Cependant, du fait de l'importante transformation pré-systémique en 17-monopropionate de b<éclométasone, 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 b<éclométasone inchangé et d'environ 62 % pour le 17-monopropionate de b<éclométasone. Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de b<éclométasone 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 bêclométasone (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 bêclométasone est excrété principalement par voie fécale et essentiellement sous forme de métabolites polaires. L'excrétion rénale du dipropionate de bêclométasone et de ses métabolites est négligeable. La demi-vie d'élimination terminale du dipropionate de bêclométasone est de 0,5 heure et celle du 17-monopropionate de bêclométasone est de 2,7 heures. *Insuffisance hépatique* La pharmacocinétique du dipropionate de bêclométasone n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Néanmoins, dans la mesure où le dipropionate de bêclométasone est très rapidement métabolisé par les enzymes estérases intestinales, sériques, pulmonaires et hépatiques en composés polaires : 21-monopropionate de bêclométasone, 17-monopropionate de bêclométasone et bêclométasone, il n'est *a priori* pas attendu de modification de la pharmacocinétique et le profil de sécurité du dipropionate de bêclométasone 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 (Vz) 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 télémétrie, 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 à 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 bêclométasone et de son métabolite actif, le 17-monopropionate de bêclométasone) 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 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 ont été observées avec le dipropionate de bêclométasone/17-monopropionate de bêclométasone. 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 observées 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 bêclométasone et le fumarate de formotérol n'ont pas révélé de potentiel cancérogène qui soit pertinent sur le plan clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients : Éthanol anhydre, acide chlorhydrique, norflurane (gaz propulseur).

6.2 Incompatibilités : sans objet.

6.3 Durée de conservation : Récipient 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. Récipient 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 récipient pressurisé. Pour les conditions de conservation en cours d'utilisation, voir la rubrique « Durée de conservation »

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Récipient pressurisé (en aluminium) équipé d'une valve doseuse. Le récipient pressurisé est intégré dans un inhalateur en polypropylène comportant un embout buccal et un compteur de doses (60 bouffées ou 120 bouffées par récipient pressurisé) ou un indicateur de doses (180 bouffées par récipient pressurisé) et fourni avec un capuchon en polypropylène sur l'embout buccal. Boîtes de 1 récipient contenant 60, 120 ou 180 bouffées et conditionnements multiples de 2 ou 3 récipients contenant chacun 120 bouffées. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Pour les pharmaciens : Incrire 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 inhaller 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 recommandée 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 garganiser avec de l'eau sans l'avaler ou encore se brosser les dents (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et rubrique « Propriétés pharmacocinétiques ». 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 MARCHE : Chiesi Farmaceutici S.p.A, via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie.

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : EU/1/17/1208/001 (AMM 3400930109243) et EU/1/17/1208/002 (AMM 3400930109250) , respectivement boite de 1 inhalateur de 60 et 120 doses.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : Date de première autorisation : 17/07/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : Juillet 2017. 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 l'ANSM <http://ansm.sante.fr/>.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I – médicament - soumis à prescription médicale. Boite de 1 inhalateur de 120 doses : 60,30 euros. Agrée collectivités

(Boites de 1 inhalateur de 60 doses et de 120 doses) et remboursement Sec Soc 15% (boite de 1 inhalateur de 120 doses) seulement dans le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) 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. La prise en charge de cette spécialité est subordonnée à une prescription initiale par un médecin pneumologue. NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT : CHIESI SAS - 17, avenue de l'Europe - 92270 BOIS-COLOMBES. Tél. 01.47.68.88.99. Information médicale et pharmacovigilance : tél. 08 00 10 25 81.

De par son engagement à respecter la Charte et le référentiel, Chiesi SAS applique les règles de déontologie de la profession.

Pour toute question à ce sujet, votre délégué médical Chiesi est à votre disposition

Conformément à la loi Informatique & Libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données nominatives vous concernant. De même, vous pouvez nous faire part de vos observations relatives à la qualité des pratiques et/ou de l'information délivrée lors de la visite médicale effectuée sur les produits CHIESI S.A.S Dans ces deux cas, contactez le Pharmacien Responsable du laboratoire via le site Internet www.chiesi.fr. Les avis de la Commission de la Transparence sont consultables sur le site Internet www.chiesi.fr.