

Anexo A

TRIMBOW

**dipropionato de beclometasona 100 mcg
fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg
brometo de glicopirrônio 12,5 mcg**

Chiesi Farmacêutica Ltda

Solução Aerossol

TRIMBOW®

dipropionato de beclometasona 100 mcg

fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg

brometo de glicopirrônio 12,5 mcg

APRESENTAÇÕES:

Solução aerossol.

Cada dose (jato dosimetrado que sai da válvula) contém 100 mcg de dipropionato de beclometasona, 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado e 12,5 mcg de brometo de glicopirrônio.

Cada frasco contém 60 ou 120 doses (jatos). Acompanha um inalador com contador de dose (dispositivo para aplicação oral em forma de L).

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada dose (jato) de **TRIMBOW®** contém:

dipropionato de beclometasona	100 mcg
fumarato de formoterol di-hidratado (equivalente a 5,7 mcg de fumarato de formoterol)	6 mcg
brometo de glicopirrônio (equivalente a 10 mcg de glicopirrônio)	12,5 mcg
Excipiente qsp.....	1 dose

Excipientes: ácido clorídrico, álcool etílico e norflurano (HFA-134a).

O produto não contém substâncias prejudiciais para a camada de ozônio.

Atenção: em cada dose:

- A dose medida (liberada pela válvula) de 100 mcg de dipropionato de beclometasona equivale à dose liberada (entregue para o paciente) de 87 mcg;
- A dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 5 mcg;
- A dose medida de 12,5 mcg de brometo de glicopirrônio equivale à dose liberada de 11 mcg (equivalente a 9 mcg de glicopirrônio).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DPOC:

TRIMBOW® é indicado para o tratamento de manutenção em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente controlados com tratamento regular com associação de corticosteroides inalatórios e agonistas beta-2 de ação prolongada ou com associação de agonistas beta-2 de ação prolongada e antagonista muscarínico de ação prolongada. (para efeito sobre controle de sintomas e prevenção de exacerbação ver item 2, Resultados de Eficácia).

Asma:

TRIMBOW® é indicado para o tratamento de manutenção da asma em pacientes adultos que não estão adequadamente controlados com tratamento regular com associação de corticosteroide inalatório de dose média e um agonista beta-2 de ação prolongada, e que tenham apresentado uma ou mais exacerbações da asma no ano anterior

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

DPOC:

O programa de desenvolvimento clínico de fase III em pacientes com DPOC incluiu dois estudos controlados com duração de 52 semanas. O estudo TRILOGY¹ comparou **TRIMBOW®** com uma combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol 100/6 mcg por dose, duas inalações, duas vezes ao dia (1.368 pacientes randomizados). O estudo TRINITY² comparou **TRIMBOW®** com tiotrópio 18 mcg por dose em pó inalatório, uma inalação, uma vez ao dia, e em outro braço, uma combinação tripla aberta composta pela combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol 100/6 mcg por dose (duas inalações, duas vezes ao dia) mais tiotrópio 18 mcg/dose em pó inalatório (uma vez por dia) em 2.691 pacientes randomizados. Ambos os estudos foram conduzidos em pacientes com um diagnóstico clínico de DPOC com limitação grave ou muito grave de fluxo de ar (VEF1 inferior a 50% do previsto), com sintomas avaliados pelo teste de avaliação da DPOC (CAT) com pontuação ≥ 10 , e, com pelo menos uma exacerbação da DPOC no ano anterior. Os dois estudos incluíram aproximadamente 20% de pacientes que utilizaram espaçador (AeroChamber® Plus).

Além disso, foram realizados dois estudos de fase IIb para demonstrar a eficácia clínica e a segurança do **TRIMBOW®**. TRISTAR³ foi um estudo aberto de 26 semanas, com controle ativo, comparando **TRIMBOW®** com uma terapia tripla aberta com uma combinação fixa de furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramas em pó inalatório, uma inalação uma vez ao dia, mais tiotrópio 18 microgramas em pó inalatório,

cápsula dura, uma inalação uma vez ao dia (1.157 pacientes randomizados). O estudo TRIBUTE⁴, um estudo randomizado, duplo-cego, com controle ativo, de 52 semanas comparou **TRIMBOW**[®] com uma combinação fixa de indacaterol/ glicopirrônio 110/50 microgramas de pó para inalação, cápsula dura, uma inalação uma vez ao dia (1.532 pacientes randomizados). Ambos os estudos foram conduzidos em uma população semelhante de pacientes com DPOC, como os estudos TRILOGY e TRINITY.

Redução das exacerbações da DPOC^{1,2,3,4}

Em comparação com combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, **TRIMBOW**[®] reduziu a taxa de exacerbações moderadas a graves em 23% (taxa de 0,41 *versus* 0,53 eventos por paciente/ano; $p = 0,005$) ao longo de 52 semanas. Comparado com tiotrópio, **TRIMBOW**[®] reduziu a taxa de exacerbações moderadas/graves ao longo de 52 semanas em 20% (0,46 *versus* 0,57 eventos por paciente/ano; $p = 0,003$). Comparado com uma combinação fixa de indacaterol e glicopirrônio, **TRIMBOW**[®] reduziu a taxa de exacerbações moderadas / graves em 52 semanas em 15% (taxa: 0,50 *versus* 0,59 eventos por paciente / ano; $p = 0,043$). Comparado ao tiotrópio, **TRIMBOW**[®] também reduziu a taxa de exacerbações graves (ou seja, excluindo exacerbações moderadas) em 32% (0,067 *versus* 0,098 eventos por paciente/ano; $p = 0,017$). Não foram observadas diferenças entre **TRIMBOW**[®] e a combinação tripla aberta associação fixa de beclometasona e formoterol mais tiotrópio sobre as taxas de exacerbação moderada/grave (0,46 *versus* 0,45 eventos por paciente/ano).

Adicionalmente, em comparação com a combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, e com tiotrópio, **TRIMBOW**[®] prolongou significativamente o tempo até à primeira exacerbação (taxa de risco de 0,80 e 0,84, respectivamente; $p = 0,020$ e $0,015$, respectivamente), com efeitos semelhantes observados ao comparar **TRIMBOW**[®] com a combinação tripla aberta da associação fixa de beclometasona e formoterol mais tiotrópio (taxa de risco de 1,06).

Efeitos sobre a função pulmonar^{1,2,3,4}

Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF1) pré-dose

Em comparação com uma combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, **TRIMBOW**[®] melhorou o VEF1 pré-dose em 81 mL após 26 semanas de tratamento, e em 63 mL após 52 semanas de tratamento. Comparado com tiotrópio, **TRIMBOW**[®] melhorou o VEF1 pré-dose em 51 mL após 26 semanas de tratamento, e em 61 mL após 52 semanas de tratamento. Estas melhoras foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$). Comparado com uma combinação fixa de indacaterol e glicopirrônio, **TRIMBOW**[®] melhorou o VEF1 médio pré-dose no período de 52 semanas em 22 mL ($p = 0,018$). Melhorias semelhantes, embora não sejam estatisticamente significativas, foram observadas nas semanas 26 e 52.

Não foram observadas diferenças entre **TRIMBOW**[®] e a combinação tripla aberta da associação de dose fixa de beclometasona e formoterol mais tiotrópio em relação ao VEF1 pré-dose (diferença de 3 ml após 52 semanas de tratamento).

VEF1 2 horas pós-dose ¹

Em comparação com uma combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, **TRIMBOW**[®] melhorou significativamente o VEF1 2 horas pós-dose em 117 mL, após 26 semanas de tratamento, e em 103 mL após 52 semanas de tratamento ($p < 0,001$). Este desfecho só foi avaliado no estudo TRILOGY.

Capacidade Inspiratória (CI)²

Comparado com tiotrópio, **TRIMBOW**[®] melhorou significativamente a CI em 39 mL ($p = 0,025$) e 60 mL ($p = 0,001$) após 26 e 52 semanas de tratamento, respectivamente. Efeitos similares foram observados com **TRIMBOW**[®] e a combinação tripla aberta. Este desfecho só foi avaliado no estudo TRINITY.

Melhora dos sintomas^{1,2}

TRIMBOW[®] melhorou significativamente a dispneia (medida pela pontuação total do Índice Transicional de Dispneia - *TDI*) após 26 semanas de tratamento em comparação com os valores basais (em 1,71 unidades; $p < 0,001$), mas a diferença média ajustada comparada com a combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol não foi estatisticamente significativa (0,21 unidades; $p = 0,160$). Uma análise de pacientes respondedores mostrou uma porcentagem significativamente maior de pacientes com melhora clínica significativa (pontuação focal ≥ 1) após 26 semanas com **TRIMBOW**[®] quando comparado com a combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol (57,4% versus 51,8%; $p = 0,027$). A avaliação da dispneia pelo *TDI* só foi realizada no estudo TRILOGY.

TRIMBOW[®] também foi significativamente superior à combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, e ao tiotrópio, e em relação a combinação fixa de indacaterol /glicopirrônio em termos de melhora na qualidade de vida medida pela pontuação total no questionário respiratório *SGRQ* (*Saint George's Respiratory Questionnaire*). Não foram observadas diferenças ao comparar **TRIMBOW**[®] e a combinação tripla aberta com a combinação fixa de furoato de fluticasona / vilanterol, mais tiotrópio. A análise de pacientes respondedores mostrou uma porcentagem significativamente maior de pacientes com melhora clinicamente significativa (redução em relação ao basal ≥ 4) após 26 e 52 semanas com **TRIMBOW**[®] quando comparada à combinação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, mais tiotrópio, individualmente.

Asma:

O programa de desenvolvimento clínico de fase III de **TRIMBOW**[®] 100/6/12,5 mcg consistiu de um estudo controlado com comparador ativo, randomizado, duplo cego, com a duração de 52 semanas, com a dosagem média de corticosteroide inalatório (CI) – dipropionato de beclometasona 100 mcg - em combinação com fumarato de formoterol di-hidratado 6 mcg e brometo de glicopirrônio 12,5 mcg (Estudo TRIMARAN⁵).

O estudo foi conduzido em pacientes adultos com um diagnóstico clínico de asma, com asma não controlada (pontuação $\geq 1,5$ no questionário ACQ-7) em tratamento de manutenção com dose média de CI/LABA (FOSTAIR® 100/6 mcg)⁵. Os pacientes elegíveis tinham histórico de pelo menos uma exacerbação da asma que exigiu tratamento com corticosteroides sistêmicos, uma visita a um serviço de urgência ou uma internação hospitalar no ano anterior⁵.

O estudo TRIMARAN comparou duas doses duas vezes por dia de **TRIMBOW**® 100/6/12,5 mcg (N=579) com duas doses duas vezes por dia de uma associação fixa de dipropionato de beclometasona (DPB) e formoterol (FF) 100/6 mcg (N=576).

O objetivo principal do estudo foi demonstrar a superioridade de **TRIMBOW**® 100/6/12,5 mcg (duas inalações duas vezes por dia) sobre a associação fixa dupla de dose média de CI/LABA pela avaliação de parâmetros co-primários (alteração de VEF1 pré-dose na semana 26 em relação a linha de base no início do estudo, e a taxa de exacerbação moderada e grave ao longo de 52 semanas).

A idade média dos pacientes incluídos no estudo TRIMARAN foi de aproximadamente 52 anos, com aproximadamente 60% dos pacientes do sexo feminino. Durante o estudo, cerca de 16% dos pacientes utilizaram o espaçador (aerocâmara) AeroChamber Plus (Estudo TRIMARAN⁵).

Redução das exacerbações da asma

No estudo TRIMARAN, **TRIMBOW**® 100/6/12,5 mcg reduziu significativamente a taxa de exacerbações moderadas e graves em comparação com a associação fixa de DPB/FF 100/6 microgramas [razão de taxa ajustada de 0,846; IC 95% (0,725; 0,987)].

Os dados do estudo TRIMARAN demonstraram que o tempo até a primeira exacerbação moderada/grave (parâmetro de avaliação secundário) foi prolongado no braço de pacientes em uso da associação tripla fixa (**TRIMBOW**® 100/6/12,5 mcg), quando comparado com o respectivo braço da associação dupla fixa (DPB/FF 100/6 mcg).

Efeitos sobre a função pulmonar

TRIMBOW® 100/6/12,5 mcg demonstrou melhora dos parâmetros de função pulmonar, como VEF1 pré-dose (parâmetro de avaliação co-primário), pico_{0-3h} de VEF1 e fluxo expiratório máximo matinal (parâmetros de avaliação secundários), em comparação com a associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol 100/6 microgramas, após 26 semanas de tratamento, melhoras estatisticamente significativas (Tabela 1).

Tabela 1 - Resultados dos parâmetros de avaliação primários e secundários do

Estudo TRIMARAN (**TRIMBOW**® 100/6/12,5 mcg [N=579] vs FOSTAIR® 100/6 mcg, [N=576]).

Estudo	TRIMARAN ⁵
Comparação de interesse, N = pacientes andomizados por braço de tratamento	DPB/FF/BG 100/6/12,5 mcg (N=579) vs DPB/FF 100/6 mcg (N=576)
Parâmetros de avaliação primários	
<i>VEF1 pré-dose na semana 26 (parâmetro de avaliação co-primário)</i>	
Diferença entre os tratamentos	+57 ml
Valor de p	p = 0,008
<i>Exacerbações moderadas/graves ao longo de 52 semanas (parâmetros de avaliação co-primários)</i>	
Taxa ajustada por paciente/ano	1,83 vs 2,16
Alteração da taxa	-15,4%
Valor de p	p = 0,033
Parâmetros de avaliação secundários-chave e secundários	
<i>Pico de VEF1 0-3h após 26 semanas (parâmetro de avaliação secundário-chave)</i>	
Diferença entre tratamentos	+84 mL
Valor de p	p < 0,001
<i>Pico de Fluxo Expiratório (PEF) matinal em 26 semanas (parâmetro de avaliação secundário)</i>	
Diferença entre os tratamentos	+8 L/min
Valor de p	p < 0,001
<i>Tempo até à primeira exacerbação moderada/grave ao longo de 52 semanas (parâmetro de avaliação secundário)</i>	
Razão de risco	0,84
Valor de p	p = 0,022*

*Valores de p nominais

Referências:

1. Singh D et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2016; 388: 963-73.
2. Vestbo J et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2017; 389(10082):1919-1929.
3. CLINICAL STUDY CODE: CCD-05993AA1-07, Final version, 07 August 2017: A multinational, multicentre, randomised, open-label, active-controlled, 26-week, 2-arm, parallel group study to evaluate the non-inferiority of fixed

combination of beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate plus glycopyrronium bromide administered via pressurised metered dose inhaler (pMDI) (CHF 5993) versus (vs.) fixed combination of fluticasone furoate plus vilanterol administered via dry powder inhaler (DPI) (Relvar®) plus tiotropium bromide (Spiriva®) for the treatment of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (TRISTAR).

4. Papi A et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. www.thelancet.com Published online February 8, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X)
5. Virchow JC et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394(10210):1737-1749.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos para doenças obstrutivas das vias aéreas, adrenérgicos em combinações com anticolinérgicos incluindo combinação tripla com corticosteroides.

Código ATC: R03AL09.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

TRIMBOW® contém dipropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrônio numa formulação em solução, resultando em um aerossol extrafino com um diâmetro aerodinâmico mediano de massa média (*MMAD*) de cerca de 1,1 micrômetros e codeposição dos três componentes. As partículas de aerossol de **TRIMBOW®** são em média muito menores do que as partículas em formulações não extrafinas. Para o dipropionato de beclometasona, isto resulta num efeito mais potente do que as formulações com uma distribuição de tamanho de partícula não extrafino (100 mcg de dipropionato de beclometasona extrafina em **TRIMBOW®** é equivalente a 250 mcg de dipropionato de beclometasona numa formulação não extrafina).

Dipropionato de beclometasona

Dipropionato de beclometasona, administrado por inalação, nas doses recomendadas, tem uma ação anti-inflamatória de glicocorticoide no interior dos pulmões. Os glicocorticoides são amplamente utilizados para a supressão da inflamação nas doenças inflamatórias crônicas das vias aéreas como a DPOC. Sua ação é mediada pela ligação aos receptores de glicocorticoides no citoplasma, resultando no aumento da transcrição de genes que codificam proteínas anti-inflamatórias.

Formoterol

O formoterol é um agonista beta2-adrenérgico seletivo que produz relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador se inicia rapidamente, dentro de 1-3 minutos após a inalação, e tem uma duração de 12 horas após uma única dose.

Glicopirrônio

Glicopirrônio é um antagonista de receptor muscarínico (anticolinérgico) de alta afinidade e de longa ação utilizado para inalação como tratamento broncodilatador na DPOC. O glicopirrônio funciona bloqueando a ação broncoconstritora da acetilcolina nas células do músculo liso, consequentemente dilatando as vias aéreas. O brometo de glicopirrônio é um antagonista do receptor muscarínico de alta afinidade, com seletividade 4 vezes maior para os receptores M3 em comparação com os receptores M2, como já demonstrado.

Propriedades Farmacocinéticas

Relacionadas com TRIMBOW®

A exposição sistêmica ao dipropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrônio combinados foi investigada em estudo farmacocinético realizado em indivíduos saudáveis. O estudo comparou os dados obtidos após o tratamento com uma dose única de **TRIMBOW®** (4 inalações de 100/6/25 microgramas, uma formulação não comercializada, contendo o dobro da concentração aprovado do glicopirrônio) ou uma dose única da combinação aberta de dipropionato de beclometasona/formoterol (4 inalações de 100/6 microgramas) mais o glicopirrônio (4 inalações de 25 microgramas). A concentração plasmática máxima e a exposição sistêmica do principal metabólito ativo do dipropionato de beclometasona (17-monopropionato de beclometasona) e formoterol foram semelhantes após administração da combinação fixa ou aberta. Para o glicopirrônio, a concentração plasmática máxima foi semelhante após a administração da combinação fixa ou aberta, enquanto que a exposição sistêmica foi levemente maior após a administração de **TRIMBOW®** do que com a combinação aberta. Este estudo também investigou o potencial de interação farmacocinética entre os princípios ativos de **TRIMBOW®** pela comparação dos dados farmacocinéticos obtidos após uma única dose da combinação aberta ou após uma dose única dos componentes individuais dipropionato de beclometasona/formoterol, ou de glicopirrônio. Não houve evidência clara de interação farmacocinética, no entanto, a combinação aberta mostrou níveis transitórios levemente elevados de formoterol e glicopirrônio logo após a administração, em comparação com os componentes individuais.

Uma comparação entre os estudos mostrou que a farmacocinética de 17-monopropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrônio é similar em pacientes com DPOC, com asma e em indivíduos saudáveis.

Efeito de um espaçador

O uso de **TRIMBOW**[®] com o espaçador AeroChamber[®] Plus em pacientes com DPOC aumentou a deposição pulmonar de 17-monopropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrônio (aumento da concentração plasmática máxima em 15%, 58% e 60%, respectivamente). A exposição sistêmica total (medida pela ASC_{0-t}) foi levemente reduzida para 17-monopropionato de beclometasona (37%) e formoterol (24%), e aumentada para o glicopirrônio (45%). Ver item 5, Advertências e Precauções.

Em pacientes com asma, a utilização de **TRIMBOW**[®] com espaçador AeroChamber[®] também aumentou a deposição pulmonar de 17-monopropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrônio (a concentração plasmática máxima aumentou, respectivamente, em 7%, 23% e 34%). A exposição sistêmica total (medida pela ASC_{0-t}) também sofreu uma pequena diminuição para o 17-monopropionato de beclometasona (em 34%) e para o formoterol (em 30%), embora tenha aumentado para o glicopirrônio (em 36%).

Efeito da insuficiência renal

A exposição sistêmica (ASC_{0-t}) ao dipropionato de beclometasona, ao seu metabólito 17-monopropionato de beclometasona e ao formoterol não foi afetada pela insuficiência renal leve/grave. Para o glicopirrônio, não houve impacto em pacientes com insuficiência renal leve e moderada. No entanto, um aumento na exposição sistêmica total de até 2,5 vezes foi observado em indivíduos com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/min/1,73 m²), como uma consequência da redução significativa da quantidade excretada na urina (redução de cerca de 90% na depuração renal de glicopirrônio). Simulações realizadas com um modelo farmacocinético mostraram que, mesmo quando as covariáveis tiveram valores extremos (peso corporal inferior a 40 kg e taxa de filtração glomerular concomitante abaixo de 27 mL/min/1,73 m²), a exposição aos princípios ativos de **TRIMBOW**[®] permanece em uma faixa de aproximadamente 2,5 vezes comparada com a exposição em um paciente típico, com valores medianos das covariáveis.

Relacionadas com dipropionato de beclometasona

O dipropionato de beclometasona é um pró-fármaco com uma afinidade de ligação fraca ao receptor de glicocorticoide, que é hidrolisado por enzimas esterases em um metabólito ativo, o 17-monopropionato de beclometasona, que tem uma atividade anti-inflamatória tópica mais potente em comparação ao pró-fármaco, dipropionato de beclometasona.

Absorção, distribuição e biotransformação

O dipropionato de beclometasona inalado é rapidamente absorvido pelos pulmões; antes da absorção existe uma extensa conversão em 17-monopropionato de beclometasona, pelas enzimas esterases, encontradas na maioria dos tecidos. A disponibilidade sistêmica do metabólito ativo resulta da absorção pulmonar (36%) e da absorção gastrointestinal da dose deglutida. A biodisponibilidade do dipropionato de beclometasona deglutido é insignificante; no entanto, a conversão pré-sistêmica para o 17-monopropionato de beclometasona resulta em 41% de absorção da dose como metabólito ativo. Há um

aumento aproximadamente linear na exposição sistêmica com o aumento da dose inalada. A biodisponibilidade absoluta após a inalação é de aproximadamente 2% e 62% da dose nominal para o dipropionato de beclometasona inalterado e 17-monopropionato de beclometasona, respectivamente. Após a administração intravenosa, a disposição de dipropionato de beclometasona e o seu metabolito ativo é caracterizado por sua elevada depuração plasmática (150 e 120 L/h, respectivamente), com um volume de distribuição pequeno em seu estado de equilíbrio para o dipropionato de beclometasona (20 L) e maior distribuição tecidual para o seu metabolito ativo (424 L). A ligação às proteínas plasmáticas é moderadamente alta.

Eliminação

A excreção fecal é a principal via de eliminação do dipropionato de beclometasona, principalmente como metabólitos polares. A excreção renal de dipropionato de beclometasona e seus metabólitos é insignificante. As meias-vidas de eliminação terminal são 0,5 e 2,7 horas para o dipropionato de beclometasona e o 17-monopropionato de beclometasona, respectivamente.

Populações especiais: pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética de dipropionato de beclometasona em pacientes com insuficiência hepática não foi estudada. No entanto, como o dipropionato de beclometasona sofre um metabolismo muito rápido, via enzimas esterases presentes no fluido intestinal, soro, pulmões e fígado, para formar os produtos mais polares (21-monopropionato de beclometasona, 17-monopropionato de beclometasona e beclometasona), não é esperado que a insuficiência hepática altere o perfil de segurança e farmacocinético do dipropionato de beclometasona.

Relacionada ao formoterol

Absorção e distribuição

Após a inalação, o formoterol é absorvido do pulmão e do trato gastrointestinal. A fração de uma dose inalada que é deglutida após a administração com um aerossol pode variar entre 60% e 90%. Pelo menos 65% da fração deglutida é absorvida pelo trato gastrointestinal. Picos de concentrações plasmáticas do formoterol inalterado ocorrem dentro de 0,5 a 1 hora após a administração oral. A ligação do formoterol às proteínas plasmáticas é 61-64%, com 34% ligado à albumina. Não houve saturação da ligação na faixa de concentração alcançada com doses terapêuticas. A meia-vida de eliminação determinada após administração oral é de 2-3 horas. A absorção de formoterol é linear após a inalação de 12 a 96 microgramas de formoterol.

Biotransformação

O formoterol é amplamente metabolizado e a via principal envolve conjugação direta no grupo hidroxila fenólico. O ácido glicuronídeo conjugado é inativo. A segunda principal via envolve a O-desmetilação seguida por conjugação ao grupo 2'-hidroxila fenólico. Isoenzimas do citocromo P450 (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9) estão envolvidas na O-

desmetilação do formoterol. O fígado parece ser o local primário de metabolismo. O formoterol não inibe as enzimas do CYP450 em concentrações terapeuticamente relevantes.

Eliminação

A excreção urinária cumulativa de formoterol aumentou linearmente na faixa de dose de 12 a 96 microgramas após única inalação com inalador de pó seco. Em média, 8% e 25% da dose administrada foram excretadas como formoterol inalterado e total, respectivamente. Com base nas concentrações plasmáticas determinadas após a inalação de uma dose única de 120 microgramas em 12 indivíduos saudáveis, a meia-vida média de eliminação terminal foi de 10 horas. Os enantiômeros (R,R) e (S,S) representam cerca de 40% e 60% do fármaco inalterado excretado na urina, respectivamente. A proporção relativa dos dois enantiômeros permaneceu constante ao longo da faixa de doses estudada e não houve evidência de acumulação relativa de um enantiômero sobre o outro após administração repetida. Após administração por via oral (40 a 80 microgramas), 6% a 10% da dose foi recuperada na urina como fármaco inalterado em indivíduos saudáveis; até 8% da dose foi recuperada como glicuronídeo. Um total de 67% de uma dose oral de formoterol é excretada na urina (principalmente como metabólitos) e o restante nas fezes. A depuração renal de formoterol é de 150 mL/min.

Populações especiais: pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética do formoterol não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática; no entanto, como o formoterol é eliminado principalmente através do metabolismo hepático, um aumento da exposição pode ser esperado em doentes com insuficiência hepática grave.

Relacionadas com glicopirrônio

A absorção e distribuição

O glicopirrônio tem uma estrutura de amônio quaternário, que limita a sua passagem através das membranas biológicas e produz absorção gastrointestinal lenta, variável e incompleta. Após a inalação de glicopirrônio, a biodisponibilidade no pulmão foi de 10,5% (com a ingestão de carvão ativado), enquanto que a biodisponibilidade absoluta foi de 12,8% (sem a ingestão de carvão ativado), confirmando a absorção gastrointestinal limitada e indicando que mais de 80% da exposição sistêmica de glicopirrônio foi da absorção pulmonar. Após inalações repetidas, duas vezes por dia, com doses que variam de 12,5 a 50 microgramas por meio de aerossol em pacientes com DPOC, o glicopirrônio apresentou uma farmacocinética linear com pouca acumulação sistêmica no estado de equilíbrio estável (taxa de acumulação mediana 2,2-2,5).

O volume de distribuição aparente terminal (V_z) de glicopirrônio inalado foi aumentado em comparação com a infusão intravenosa (IV) (6.420 L versus 323 L), o que reflete a eliminação mais lenta após a inalação.

Biotransformação

O padrão metabólico de glicopirrônio *in vitro* (microsomas de fígado e hepatócitos de seres humanos, cães, ratos, camundongos e coelhos) foi similar entre as espécies e a principal reação metabólica foi a hidroxilação nos anéis fenil ou ciclopentil. CYP2D6 foi a única enzima responsável pelo metabolismo de glicopirrônio.

Eliminação

A meia-vida de eliminação média do glicopirrônio em voluntários saudáveis foi de aproximadamente 6 horas após injeção intravenosa (IV), enquanto que, após a inalação em pacientes com DPOC, a meia-vida média de eliminação variou de 5 a 12 horas no estado de equilíbrio. Após uma injeção (IV) única de glicopirrônio, 40% da dose foi excretada na urina dentro de 24 horas. Em pacientes com DPOC recebendo repetidas doses, duas vezes por dia, de glicopirrônio inalado, a fração da dose excretada na urina variou de 13,0% a 14,5% no estado de equilíbrio. A depuração renal média foi similar em toda a faixa de doses testadas e após a inalação única ou repetida (intervalo de 281-396 mL/min).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado, brometo de glicopirrônio ou a qualquer um dos excipientes presentes na formulação.

Pacientes com hipersensibilidade ao álcool não devem usar **TRIMBOW®**.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

TRIMBOW® não deve ser usado no tratamento agudo.

TRIMBOW® não é indicado como uma terapia de resgate para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmos ou para tratar uma exacerbação aguda da doença (isto é, como terapia de resgate).

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade imediata foram relatadas após a administração de **TRIMBOW®**. Se ocorrerem sinais sugestivos de reações alérgicas, em particular, angioedema (incluindo dificuldades em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face), urticária ou erupções cutâneas, **TRIMBOW®** deve ser interrompido imediatamente e a terapia alternativa instituída.

Broncoespasmo paradoxal

Pode ocorrer broncoespasmo paradoxal com aumento imediato de sibilos e falta de ar após a administração. Isto deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador inalatório de ação rápida (alívio). **TRIMBOW®** deve ser interrompido imediatamente, o paciente observado e instituída uma terapêutica alternativa, se necessário.

Agravamento da doença

Recomenda-se que o tratamento com **TRIMBOW®** não seja interrompido abruptamente. Se os pacientes considerarem o tratamento ineficaz, eles devem continuar o tratamento e procurar assistência médica. O aumento da utilização de broncodilatadores para alívio da crise indica um agravamento da patologia, sendo necessária uma reavaliação da terapia. O aumento súbito e progressivo dos sintomas é potencialmente fatal e o paciente deve passar por uma avaliação médica urgente.

Efeitos cardiovasculares

Devido a presença de um agonista beta-2 de ação prolongada e um antagonista muscarínico, **TRIMBOW®** deve ser usado com precaução em pacientes com arritmias cardíacas, especialmente com bloqueio atrioventricular de terceiro grau e taquiarritmias, estenose aórtica subvalvar idiopática, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, doença cardíaca grave (particularmente infarto agudo do miocárdio, doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva), doenças vasculares oclusivas (particularmente arteriosclerose), hipertensão arterial e aneurisma.

Atenção também deve ser dada no tratamento de pacientes com prolongamento conhecido ou suspeito do intervalo QTc (QTc > 450 milissegundos para os homens ou > 470 milissegundos para as mulheres), congênito ou induzido por medicamentos. Os pacientes diagnosticados com as doenças cardiovasculares descritas foram excluídos dos ensaios clínicos com **TRIMBOW®**. Os dados limitados em pacientes asmáticos com comorbidades ou fatores de risco cardiovasculares sugerem que estes pacientes também apresentam um risco mais elevado de reações adversas como infecções fúngicas localizadas ou disfonia (ver seção 9. Reações Adversas.).

Se a anestesia com agentes anestésicos halogenados for prevista, deve ser assegurado que **TRIMBOW®** não seja administrado por pelo menos 12 horas antes do início da anestesia, pois há risco de arritmias cardíacas.

Atenção também é necessária quando **TRIMBOW®** for utilizado por pacientes com tireotóxicose, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipocalemia não tratada.

Pneumonia em pacientes com DPOC

Um aumento na incidência de pneumonia, incluindo pneumonia com necessidade de hospitalização, tem sido observado em pacientes com DPOC que receberam corticosteroides inalatórios. Há alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroides, mas isto não foi demonstrado conclusivamente em todos os estudos.

Não há evidência clínica conclusiva para as diferenças intraclasse na magnitude do risco de pneumonia entre os corticosteroides inalatórios.

Os médicos devem permanecer atentos para o possível desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, pois as características clínicas de tal infecção podem coincidir com os sintomas de exacerbações da DPOC.

Fatores de risco para pneumonia em pacientes com DPOC incluem tabagismo, idade avançada, baixo índice de massa corporal (IMC) e DPOC grave.

Efeitos sistêmicos dos corticosteroides

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide inalado, particularmente em doses elevadas prescritas por longos períodos. A dose diária de **TRIMBOW**[®] corresponde a uma dose média de corticosteroide inalado; além disso, estes efeitos são muito menos prováveis do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistêmicos possíveis incluem: síndrome de Cushing, características de síndrome de Cushing, supressão adrenal, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma e, mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressão. Portanto, é importante que o paciente seja regularmente avaliado e a dose do corticosteroide inalatório seja reduzida para a dose mínima com a qual seja mantido um controle eficaz da asma.

TRIMBOW[®] deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou latente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas.

Hipocalemia

Hipocalemia potencialmente grave pode resultar de terapia com beta2-agonista. Isso tem o potencial de produzir efeitos cardiovasculares adversos. Cuidado específico é recomendado na doença grave uma vez que esse efeito pode ser potencializado pela hipóxia. Hipocalemia também pode ser potencializada pelo tratamento concomitante com outros medicamentos que podem induzir hipocalemia, como derivados de xantina, esteroides e diuréticos (ver item 06, Interações medicamentosas).

Também se recomenda cuidado quando vários broncodilatadores de alívio são usados. Recomenda-se que os níveis séricos de potássio sejam monitorados em tais situações.

Hiperglicemia

A inalação de formoterol pode causar um aumento nos níveis de glicose no sangue. Portanto, a glicemia deve ser monitorada em pacientes com diabetes.

Efeito anticolinérgico

Glicopirrônio deve ser usado com precaução em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou retenção urinária. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas do glaucoma de ângulo fechado agudo e devem ser informados

para interromper o uso de **TRIMBOW®** e contatar o seu médico imediatamente se algum destes sinais ou sintomas surgirem.

Além disso, devido ao efeito anticolinérgico do glicopirrônio, não é recomendada a coadministração a longo prazo de **TRIMBOW®** com outros medicamentos contendo anticolinérgicos (ver item 06, Interações medicamentosas).

Pacientes com insuficiência renal grave

Em pacientes com insuficiência renal grave ou em fase terminal da doença renal que necessitam de diálise, especialmente se associada a uma redução significativa de peso corporal, **TRIMBOW®** deve ser utilizado apenas se o benefício esperado superar o risco potencial. Estes pacientes devem ser monitorados para reações adversas potenciais.

Pacientes com insuficiência hepática grave

Em pacientes com insuficiência hepática grave, **TRIMBOW®** deve ser usado somente se o benefício esperado superar o risco potencial. Estes pacientes devem ser monitorados para reações adversas potenciais.

Uso com um espaçador

Os dados farmacocinéticos de dose única demonstraram que a utilização de **TRIMBOW®** com o espaçador AeroChamber Plus aumentou a exposição sistêmica total (ASC_{0-t}) para glicopirrônio, em comparação com a utilização de rotina, sem uso de espaçador. Porém, dados de segurança provenientes dos estudos clínicos de longo prazo não demonstraram questões significativas de segurança. (ver item 3, Características Farmacológicas).

Prevenção de infecções da orofaringe

A fim de reduzir o risco de infecção orofaríngea por cândida, os pacientes são aconselhados a enxaguar a boca ou bochechar com água, sem engolir, ou escovar os dentes após a inalação da dose prescrita.

Distúrbio visual: distúrbios visuais podem ser relatados com o uso sistêmico e tópico de corticosteroides. Se algum paciente apresentar sintomas como visão turva ou outras alterações visuais, o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir catarata, glaucoma ou doenças raras, como a coriorretinopatia serosa central, que têm sido notificadas após o uso de corticosteroides sistêmicos e tópicos.

Redução gradual do tratamento

Os pacientes devem ser regularmente reavaliados por um médico, de forma que as suas doses de beclometasona/formoterol/glicopirrônio permaneçam ideais e sejam apenas alteradas pelo médico. As doses devem ser tituladas para as doses mínimas com as quais seja mantido o controle eficaz dos sintomas da asma.

Excipientes

Os pacientes devem ser alertados de que **TRIMBOW®** contém uma pequena quantidade de álcool etílico (cerca de 9 mg por dose), no entanto, no regime de dose prescrita a ingestão de álcool é insignificante e não representa risco para os pacientes. Existe um potencial teórico para interação, especialmente em doentes sensíveis que estejam tomando dissulfiram ou metronidazol.

Fertilidade, gravidez e amamentação

Não existe experiência ou evidência de problemas de segurança sobre o uso do gás propelente norflurano (HFA134a) durante a gravidez ou a lactação em humanos. Entretanto, os estudos sobre o efeito do HFA134a sobre a função reprodutiva e desenvolvimento embrionário em animais não revelou quaisquer efeitos adversos clinicamente relevantes.

Gravidez

Não existem dados, ou, os dados disponíveis são limitados sobre o uso de **TRIMBOW®** em mulheres grávidas.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. Agentes glicocorticoides são conhecidos por causarem efeitos na fase inicial da gestação, enquanto os agentes beta2-simpaticomiméticos como o formoterol, têm efeito tocolítico. Portanto, como medida de precaução, é preferível evitar o uso de **TRIMBOW®** durante a gravidez e durante o trabalho de parto.

TRIMBOW® só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício previsto para a paciente justificar o potencial risco para o feto. Bebês e recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de **TRIMBOW®** devem ser observados devido ao risco de supressão adrenal.

Categoria C – Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não existem dados clínicos relevantes sobre o uso de **TRIMBOW®** durante a amamentação em humanos. Os glicocorticoides são excretados no leite humano. É razoável presumir que o dipropionato de beclometasona e os seus metabolitos também são excretados no leite humano. É desconhecida a passagem de formoterol ou glicopirrônio (incluindo seus metabolitos) para o leite materno humano, mas foram detectados no leite de animais em lactação. Agentes anticolinérgicos como o glicopirrônio podem suprimir a lactação.

Deve-se tomar a decisão sobre descontinuar a amamentação ou de descontinuar a terapia com **TRIMBOW®**, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para as mães.

Este medicamento pode inibir a produção de leite humano.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com **TRIMBOW®** para avaliar a segurança na fertilidade humana. Estudos em animais mostraram comprometimento da fertilidade.

Genotoxicidade

A genotoxicidade do **TRIMBOW®** não foi avaliada, no entanto, os princípios ativos isolados não demonstraram atividade genotóxica nos sistemas de testes convencionais.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com **TRIMBOW®**. Entretanto, o brometo de glicopirrônio não apresentou potencial carcinogênico em estudo de carcinogenicidade por inalação em ratos de 104 semanas, e em estudo oral de carcinogenicidade de 26 semanas em ratos transgênicos. Dados publicados sobre estudos de longo prazo realizados com dipropionato de beclometasona e fumarato de formoterol em ratos não indicam potencial carcinogênico clinicamente relevante.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

TRIMBOW® não possui ou possui influência insignificante na capacidade de conduzir e operar máquinas.

Esse medicamento pode causar resultado positivo em testes antidopagem em atletas. Consulte a Lista Proibida vigente, Código Mundial Antidopagem disponível no endereço eletrônico da Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem para mais informações.

Este medicamento contém álcool (etanol) e pode causar intoxicação, especialmente em crianças.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas

Como o glicopirrônio é eliminado principalmente pela via renal, uma potencial interação medicamentosa pode ocorrer com medicamentos que afetam os mecanismos de excreção renal. O efeito da inibição do transporte de cátions orgânicos nos rins com glicopirrônio inalado (utilizando cimetidina como inibidor dos transportadores OCT2 e MATE1), mostrou um aumento limitado de 16% na sua exposição sistêmica total (ASC_{0-t}) e uma leve diminuição de 20% na depuração renal devido à co-administração de cimetidina.

A beclometasona é menos dependente do metabolismo da CYP3A do que alguns outros corticosteroides e, em geral, as interações são improváveis; no entanto, a possibilidade de efeitos sistêmicos com o uso concomitante de inibidores potentes de CYP3A (por exemplo, ritonavir, cobicistat) não pode ser excluída, e, portanto, precaução e monitoramento apropriado são recomendados com a utilização destes medicamentos.

Interações farmacodinâmicas

Relacionadas ao formoterol

Betabloqueadores não cardiosseletivos (incluindo colírios) devem ser evitados em pacientes que utilizam formoterol inalado. Se eles são administrados por razões inevitáveis, o efeito do formoterol será reduzido ou suprimido.

A utilização concomitante de outros fármacos beta-adrenérgicos pode ter efeito potencialmente aditivo, assim, é necessário ter cuidado quando outros medicamentos beta-adrenérgicos são prescritos concomitantemente com formoterol.

O tratamento concomitante com quinidina, disopiramida, procainamida, anti-histamínicos, inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas pode prolongar o intervalo QT e aumentar o risco de arritmias ventriculares. Além disso, L-dopa, L-tiroxina, ocitocina e o álcool podem prejudicar a tolerância cardíaca aos beta2-simpaticomiméticos.

O tratamento concomitante com inibidores da monoaminoxidase, incluindo agentes com propriedades semelhantes, como a furazolidona e a procarbazina, pode precipitar reações hipertensivas.

Existe um risco elevado de arritmias em pacientes que recebem concomitantemente anestesia com hidrocarbonetos halogenados.

O tratamento concomitante com derivados da xantina, esteroides ou diuréticos pode potencializar possível efeito hipocalêmico dos beta2-agonistas. A hipocalemia pode aumentar a tendência de arritmias em pacientes que são tratados com glicosídeos digitálicos.

Relacionadas ao glicopirrônio

A coadministração em longo prazo de **TRIMBOW®** com outros medicamentos contendo anticolinérgicos não foi estudada, e, portanto, não é recomendada.

Excipientes

TRIMBOW® contém uma quantidade pequena de álcool etílico. Existe um potencial teórico para interação em pacientes particularmente sensíveis que utilizam dissulfiram ou metronidazol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O prazo de validade da apresentação com 120 doses é 20 meses.

Antes do paciente iniciar o uso:

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C).

Após o paciente iniciar o uso:

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Após início do uso, o armazenamento do produto deve ser realizado em temperatura ambiente, e o mesmo é válido por 2 meses

Proteger do calor.

Atenção: no cartucho do medicamento, há um local para incluir a data do 1º uso e a data de validade após armazenamento em temperatura. A data de validade em temperatura ambiente não pode ser posterior à data de validade do lote (vide informação impressa na embalagem).

TRIMBOW® é uma lata pressurizada cujo jato, uma névoa incolor, tem leve odor e sabor alcoólico.

Importante: A lata de **TRIMBOW®** é pressurizada. Não tentar furá-la, quebrá-la ou queimá-la, mesmo quando vazia. O recipiente não deve ser exposto a fontes de calor.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração:

TRIMBOW® é para uso por via inalatória oral.

Para garantir a administração adequada do medicamento, o paciente deve ser instruído sobre como utilizar o inalador corretamente por um médico ou outro profissional de saúde, que também deve verificar regularmente a adequação da técnica de inalação do paciente. O uso correto do inalador é essencial para o sucesso do tratamento. O paciente

deve ser aconselhado a ler a bula com cuidado e seguir as instruções de utilização, como consta na bula.

Após a inalação, os pacientes devem enxaguar a boca ou fazer gargarejo com água, sem engoli-la, ou, escovar os dentes.

O inalador de **TRIMBOW®** é fornecido com um contador de dose, localizado na parte de trás do inalador, e mostra a quantidade de doses restantes. Toda vez que o paciente pressiona o frasco de alumínio, uma dose (jato) do medicamento é liberada e o contador faz a contagem regressiva da dose. Os pacientes devem ser orientados a não deixar o inalador cair, pois deste modo pode fazer com que o contador conte uma dose.

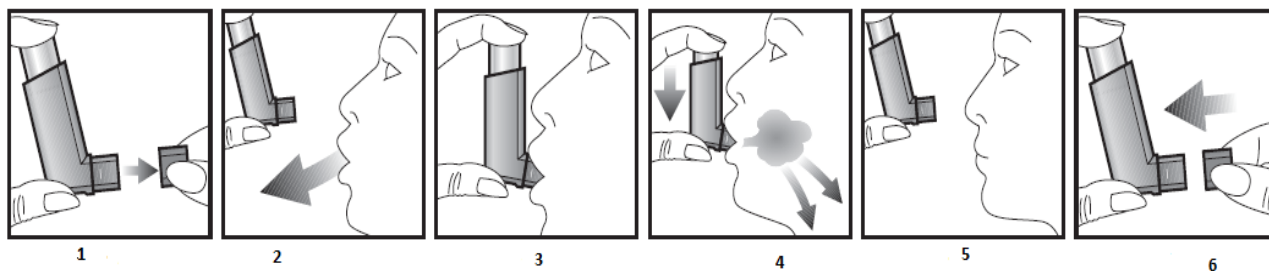
Preparando o inalador

Antes de utilizar o inalador pela primeira vez, o paciente deve liberar uma dose no ar para assegurar que o inalador está funcionando corretamente (preparação).

Apresentação com 120 doses: Antes de utilizar pela primeira vez, o contador de dose deve indicar 121. Após liberar o primeiro jato, o contador deve indicar 120, respectivamente.

Utilização do inalador

Sempre que possível, os pacientes devem ficar de pé ou sentar-se em posição vertical ao fazer uso do seu inalador. As etapas abaixo devem ser seguidas:



1. O paciente deve tirar a tampa de proteção do dispositivo e certificar-se que o bocal esteja limpo, livre da poeira e sujeira, ou os outros objetos estranhos.
2. O paciente deve segurar o inalador na posição vertical, com o bocal na parte de baixo, conforme indicado na figura, e expirar o mais devagar e profundamente possível;
3. O paciente deve colocar o bocal do inalador entre os lábios bem fechados, mas não morder o inalador, e deixar a ponta da língua abaixo do bocal, de modo a não atrapalhar a inalação;
4. O paciente deve inspirar, devagar e profundamente, através da boca, e ao mesmo tempo pressionar firmemente o frasco para acionar o inalador e liberar a dose;
5. Terminada a inalação, o paciente deve segurar a respiração o maior tempo possível e, em seguida, remover o inalador da boca e respirar normalmente. O paciente não deve respirar no inalador.
6. Após o uso, o paciente deve fechar o dispositivo com a tampa de proteção e verificar se o contador de doses diminuiu em uma unidade.

Para inalar a segunda dose (jato), os pacientes devem manter o inalador na posição vertical por aproximadamente 30 segundos e repetir as etapas 2-6.

IMPORTANTE: Os pacientes não devem executar as etapas de 2 a 5 muito rapidamente.

Se a névoa aparecer após a inalação, pelo inalador ou pelos cantos da boca, o procedimento deve ser repetido a partir da etapa 2.

Após o uso, os pacientes devem fechar o inalador com a tampa de proteção e verificar o contador de doses.

Após a inalação, o paciente deve lavar a boca ou bochechar com água sem engolir, ou escovar os dentes.

Quando adquirir um novo medicamento

O paciente deve ser orientado a adquirir um novo medicamento quando o contador de doses chegar próximo do número 20. O paciente deve parar de usar o inalador quando o contador mostrar 0, pois quaisquer doses (jatos) remanescentes podem não ser suficientes para fornecer a dose completa.

Instruções adicionais para grupos específicos de pacientes

Para pacientes com mãos fracas, pode ser mais fácil segurar o inalador com ambas as mãos. Neste caso, os dedos indicadores devem ser colocados na parte superior do recipiente e dedos polegares sobre a base do inalador.

Os pacientes que têm dificuldade para sincronizar o acionamento do aerossol com a inspiração podem usar espaçador do tipo AeroChamber Plus, devidamente limpo, conforme descrito na bula do espaçador. Os pacientes devem ser orientados por seu médico ou farmacêutico sobre o uso adequado e cuidados com seu inalador e espaçador. A técnica de administração realizada pelo paciente deve ser verificada para garantir uma liberação adequada do medicamento inalado para os pulmões, que pode ser obtida por uma inspiração profunda, lenta e contínua através do espaçador, sem qualquer atraso entre o acionamento do inalador e a inalação. Alternativamente, os pacientes podem simplesmente inspirar e expirar (pela boca) depois de acionar o inalador, conforme indicado na bula do espaçador.

Limpeza

Os pacientes devem ser orientados a ler a bula cuidadosamente para obter as instruções de limpeza. Para a limpeza regular do inalador, os pacientes devem remover a tampa do bocal e limpar o exterior e o interior do bocal com um pano seco. Os pacientes não devem remover o frasco de alumínio do inalador e não devem usar água ou outros líquidos para limpar o bocal.

Posologia

Adultos:

A dose recomendada é de 2 (duas) inalações, a cada 12 horas (duas vezes por dia).

A dose máxima recomendada é de 4 (quatro) inalações por dia (2 inalações, 2 vezes por dia).

Os pacientes devem ser aconselhados a utilizar **TRIMBOW®** todos os dias mesmo quando assintomáticos.

Se surgirem sintomas no período entre as doses, deve-se utilizar um agonista beta-2 inalado, de curta ação, para um alívio imediato.

Populações especiais

Pacientes idosos

Nenhum ajuste de dosagem é requerido nos pacientes idosos (65 anos de idade ou mais velhos).

Insuficiência renal

TRIMBOW® pode ser usado na dose recomendada em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso de **TRIMBOW®** em pacientes com insuficiência renal grave ou em fase terminal da doença renal que necessitam de diálise, especialmente se associado a uma redução significativa de peso corporal, deve ser considerado somente se o benefício esperado superar o risco potencial

Insuficiência hepática

Não existem dados relevantes sobre o uso de **TRIMBOW®** em doentes com insuficiência hepática e o produto deve ser usado com precaução nestes doentes.

População pediátrica

DPOC:

Para a indicação de DPOC, não há utilização relevante de **TRIMBOW®** na população pediátrica (pacientes com menos de 18 anos de idade).

Asma

A segurança e eficácia de **TRIMBOW®** ainda não foram estabelecidas na população pediátrica (com menos de 18 anos de idade). Não existem dados disponíveis.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas com **TRIMBOW®** em pacientes com DPOC ou asma foram, respectivamente: disfonia (0,3% e 1,5%) e candidíase oral (0,8% e 0,3%), que é normalmente associada com corticosteroides inalatórios; espasmos musculares (0,4% e 0,2%), que podem ser atribuídos ao componente beta2-agonista de longa duração; boca seca (0,4% e 0,5%), que é um efeito anticolinérgico típico.

Em pacientes asmáticos, as reações adversas tendem a agrupar-se durante os primeiros 3 meses após o início da terapêutica e tornam-se menos frequentes com uma utilização mais prolongada (após 6 meses de tratamento).

Listagem das reações adversas

As reações adversas associadas ao dipropionato de beclometasona/formoterol/glicopirrônio que ocorreram durante os ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, bem como as reações adversas listadas para os componentes individuais comercializados, são fornecidas abaixo.

Reação muito comum ($> 1/10$): não foram listadas até o momento.

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): pneumonia (em pacientes com DPOC), faringite, candidíase oral, infecção do trato urinário¹, nasofaringite¹, dor de cabeça, disfonia.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$): gripe¹, infecção oral por fungos, candidíase orofaríngea, candidíase esofágica, faringite fúngica, sinusite¹, rinite¹, gastroenterite¹, candidíase vulvovaginal¹, granulocitopenia¹, dermatite alérgica¹, hipocalcemia, hiperglicemia, inquietação¹, tremor, tonturas, disgeusia¹, hipoestasia¹, otite¹, fibrilação atrial, prolongamento do intervalo QT em eletrocardiograma, taquicardia, taquiarritmia, palpitações, hiperemia¹, rubor¹, hipertensão, crise de asma¹, tosse, tosse produtiva¹, irritação da garganta, epistaxe¹, diarreia¹, boca seca, disfagia¹, náuseas, dispepsia¹, sensação de queimação dos lábios¹, carie dentária¹, estomatite (aftosa), erupção cutânea¹, urticária, prurido, hiperidrose¹, espasmos musculares, mialgia, dor nas extremidades¹, dor torácica músculo-esquelética¹, fadiga¹, elevação da proteína C reativa¹, elevação da contagem de plaquetas¹, elevação de ácidos graxos livres¹, elevação da insulina no sangue¹, elevação de corpos da cetônicos, diminuição de cortisol ¹.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): infecção do trato respiratório inferior (fungos), reações de hipersensibilidade, incluindo eritema e edema de lábios, rosto, olhos e faringe, diminuição do apetite, insônia, hipersonia, angina de peito (estável¹ e instável) , extrasístoles ventriculares¹, ritmo nodal, bradicardia sinusal, extravasamento de sangue, broncoespasmo paradoxal¹, exacerbação da asma, dor orofaríngea, inflamação na faringe, garganta seca, angioedema¹, disuria, retenção urinária, nefrite¹, astenia, aumento da pressão arterial¹, diminuição da pressão arterial¹.

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$): trombocitopenia¹, supressão adrenal¹, glaucoma¹, catarata¹, dispneia¹, retardo do crescimento¹, edema periférico¹, diminuição da densidade óssea¹.

Desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): hiperatividade psicomotora¹, distúrbios do sono¹, ansiedade, depressão¹, agressividade¹, alterações comportamentais ¹, visão turva¹.

¹ Reações adversas relatadas em bula de pelo menos um dos princípios ativos individuais, mas não observadas durante o desenvolvimento clínico de **TRIMBOW®**.

Entre as reações adversas observadas, as seguintes estão tipicamente associadas com:

Dipropionato de beclometasona: pneumonia, infecções fúngicas orais, infecção fúngica do trato respiratório inferior, disfonia, irritação da garganta, hiperglicemia, distúrbios psiquiátricos, diminuição de cortisol no sangue, visão turva.

Formoterol: hipocalcemia, hiperglicemia, tremor, palpitações, espasmos musculares, prolongamento QT no eletrocardiograma, aumento da pressão arterial, diminuição da pressão arterial, fibrilação atrial, taquicardia, taquiarritmia, angina de peito (estável e instável), extrassístoles ventriculares, ritmo nodal.

Glicopirrônio: glaucoma, fibrilação atrial, taquicardia, palpitações, boca seca, cárie dentária, disúria, retenção urinária, infecção do trato urinário.

Atenção: este produto é um medicamento novo (nova associação no país/nova indicação) e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Uma overdose de **TRIMBOW®** pode produzir sinais e sintomas devido às ações dos componentes individuais, incluindo os observados com superdose de outros beta-2 agonistas ou anticolinérgicos e consistente com os efeitos conhecidos da classe de corticosteroides inalatórios. Caso ocorra superdosagem, os sintomas do paciente devem ser tratados com monitoramento adequado, se necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.0058.0120

Registrado e Importado por:

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 - Estrada dos Romeiros km 39,2

Santana de Parnaíba - S.P.

CNPJ nº 61.363.032/0001-46 - ® Marca Registrada

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 1104525

www.chiesi.com.br

Produzido por:

Chiesi Farmaceutici S.p.A - Parma - Itália

Embalado (embalagem secundária) por:

Chiesi Farmaceutici S.p.A - Parma - Itália

ou

Chiesi Farmacêutica Ltda. - Santana de Parnaíba - S.P

Indústria Brasileira

Venda sob prescrição

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em xx/xx/xxxx



TRIMBOW_SOL_AER_100580120_VPSX

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/02/2020	0341552200	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/11/2016	2489627/16-1	1460 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Nova Associação no País	29/10/2019	NA	VP1/VPS1	Frasco com 120 doses
20/04/2021	1514860212	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> Reações adversas Dizeres legais 	VPS2	Frasco com 120 doses
13/09/2021	3620647216	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	20/12/2019	3544568/19-8	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	09/08/2021	<ul style="list-style-type: none"> Indicações Resultados de eficácia 	VPS3	Frasco com 120 doses
28/07/2022	4468307226	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> Dizeres legais 	VP2	Frasco com 120 doses
30/01/2023	0089163231	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula -	26/02/2021	0808714/21-8	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	16/01/2023	<ul style="list-style-type: none"> Para que este medicamento é indicado? Como este medicamento funciona? 	VP3/VPS4	Frasco com 120 doses

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		publicação no Bulário RDC 60/12					<ul style="list-style-type: none"> • Como devo usar este medicamento? • Quais os males que este medicamento pode me causar? • Indicações • Resultados de eficácia • Características Farmacológicas • Advertências e precauções • Posologia e modo de usar • Reações adversas 		
A ser gerado	A ser gerado	A ser gerado	03/07/2024 13/12/2024	0908106/24-2 1707629/24-3	12270 - Alteração de rotulagem 11113 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança de condição de armazenamento adicional do medicamento	14/10/2024 13/12/2024	<ul style="list-style-type: none"> • O que devo saber antes de usar este medicamento? • Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? • Como devo usar este medicamento? • Dizeres legais 	VP4 / VPS5	Frasco com 120 doses