

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

P^rTRIMBOW^{MC}

Dipropionate de bécloéthasone, glycopyrronium (sous forme de bromure) et fumarate de formotérol dihydraté en solution pressurisée pour inhalation

Pour inhalation par voie orale

100 mcg de dipropionate de bécloéthasone / 10 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure) / 6 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par actionnement mesuré

Association d'un corticostéroïde inhalé (CSI) et de bronchodilatateurs inhalés (antagoniste muscarinique à longue durée d'action [AMLA] et agoniste bêta 2-adrénergique à longue durée d'action [BALA])

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

Date d'approbation :
2025-05-16

Importé et distribué par :
Methapharm Inc.
Brantford, ON
N3S 7X6

Numéro de contrôle de la présentation : 271063

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSE.....	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants et adolescents.....	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	17
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	17
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	19
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	20

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.4	Interactions médicament-médicament	22
9.5	Interactions médicament-aliment	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	24
10.1	Mode d'action.....	24
10.2	Pharmacodynamie	24
10.3	Pharmacocinétique.....	25
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	29
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		30
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	32
14.1	Études cliniques par indication	32
	Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)	32
15	MICROBIOLOGIE.....	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	36
	Renseignements destinés aux patient·e·s.....	38
	Mode d'emploi.....	48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TRIMBOW^{MC} (dipropionate de béclo méthasone, glycopyrronium (sous forme de bromure) et fumarate de formotérol dihydraté) est une solution pressurisée pour inhalation associant un corticostéroïde inhalé (CSI), un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et un agoniste bêta 2-adrénergique à longue durée d'action (BALA). Elle est indiquée chez les patients adultes insuffisamment traités par une association CSI-BALA ou une association AMLA-BALA :

- comme traitement d'entretien à long terme de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), notamment de bronchite chronique et/ou l'emphysème
- pour réduire exacerbations causées par la MPOC chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TRIMBOW chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation chez les enfants.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (65 ans et plus) : Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans ou plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

TRIMBOW est contre-indiqué pour les patients ayant déjà manifesté une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses composants, y compris les ingrédients non médicinaux et les composants de son enveloppe. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 [FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La première étape pour traiter les patients atteints de MPOC qui fument devrait comprendre des conseils prodigués par un professionnel de la santé pour la cessation du tabagisme, indépendamment de la présentation clinique, c'est-à-dire d'une bronchite chronique (avec ou sans limitation du débit respiratoire) ou d'un emphysème. La cessation du tabagisme produit des bénéfices symptomatiques remarquables et il a été démontré qu'elle confère un avantage en termes de survie.
- Comme pour tout médicament contenant des agents bêta2-adrénergiques, TRIMBOW ne devrait pas être utilisé plus souvent que recommandé, à des concentrations plus élevées que recommandé ou en association avec d'autres médicaments contenant un BALA ou un AMLA, en cas de provoquer une surdose.
- Lorsqu'ils démarrent un traitement par TRIMBOW, les patients ayant pris régulièrement des bêta2-agonistes inhalés à action rapide et de courte durée doivent être informés qu'ils doivent interrompre l'utilisation régulière de ces médicaments et les utiliser uniquement pour le

soulagement des symptômes s'ils développent des symptômes respiratoires aigus pendant qu'ils prennent TRIMBOW.

- TRIMBOW ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes aigus de la MPOC. Un bronchodilatateur inhalé à action rapide et de courte durée (par exemple, le salbutamol) doit être prescrit aux patients pour soulager les symptômes aigus tels que l'essoufflement en leur conseillant de l'avoir à disposition en tout temps.
- Les patients doivent être informés que pour obtenir les bénéfices optimaux, ils doivent utiliser TRIMBOW régulièrement, même lorsqu'ils sont asymptomatiques.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose maximale recommandée de TRIMBOW est de deux inhalations le matin et deux inhalations le soir, à la même heure tous les jours.

Enfants (moins de 18 ans) : TRIMBOW ne doit pas être administré à des patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (65 ans et plus) : Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans ou plus.

Insuffisance rénale

Le glycopyrronium est éliminé principalement par métabolisme rénal, donc son utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 ml/min/1,73 m²) ou de maladie rénale au stade terminal (DFG < 15 ml/min/1,73 m²) nécessitant une dialyse, en particulier si elle est associée à une réduction significative du poids corporel, doit être envisagée uniquement si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques possibles et les patients doivent être étroitement surveillés (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Rénal](#) et 10.3 Pharmacocinétique, [Insuffisance rénale](#)). Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique

Puisque le formotérol est éliminé principalement par métabolisme hépatique, une augmentation de l'exposition est prévue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh, classe C), et les patients atteints d'une maladie hépatique doivent être étroitement surveillés. Le médicament doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et 10.3 Pharmacocinétique, [Insuffisance hépatique](#)).

4.4 Administration

TRIMBOW est conçu pour une inhalation par voie orale seulement.

TRIMBOW doit être administré par deux inhalations, deux fois par jour, soit deux inhalations le matin et deux inhalations le soir, à la même heure tous les jours. Il doit être recommandé aux patients de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau (sans l'avaler) après avoir inhalé la dose prescrite.

Afin de garantir l'administration correcte du médicament, un médecin ou un autre professionnel de la santé doit montrer au patient comment utiliser correctement l'inhalateur et vérifier régulièrement que le patient utilise la technique d'inhalation de manière appropriée. Il convient de recommander au patient de lire et de suivre attentivement le mode d'emploi (voir Renseignements sur le médicament pour le patient, [Mode d'emploi](#)).

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, le patient doit être avisé de prendre la dose suivante dès qu'il s'en souvient. Mais s'il est presque l'heure de la dose suivante, le patient doit prendre la dose suivante à l'heure prévue. Le patient doit être avisé de ne pas doubler la dose

5 SURDOSE

Un surdosage de TRIMBOW peut provoquer des signes et des symptômes en raison des actions pharmacologiques des composants individuels (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Un surdosage de TRIMBOW peut entraîner des signes et symptômes anticholinergiques ou bêta 2-adrénergiques exagérés. Les plus fréquents de ceux-ci comprennent les suivants : sécheresse buccale, nausées, spasmes musculaires, tremblements, maux de tête, palpitations, hypertension systolique, tachycardie, vomissements, somnolence, arythmies ventriculaires, acidose métabolique, hypokaliémie, hyperglycémie, augmentation de la pression intraoculaire (provoquant des douleurs, des troubles de la vision ou rougeur de l'œil), constipation, difficultés à uriner. Un surdosage aigu de béclométhasone, même à doses excessives, ne devrait pas poser de problème clinique. En cas d'utilisation chronique à doses excessives, des effets systémiques des glucocorticostéroïdes peuvent apparaître, comme une suppression de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

En cas de surdosage, il faut interrompre le traitement par TRIMBOW et instaurer un traitement symptomatique ou de soutien approprié. L'utilisation judicieuse d'un bêta-bloquant cardiosélectif peut être envisagée pour traiter les effets bêta2-adrénergiques, mais uniquement sous la supervision d'un médecin et avec une extrême prudence, sachant que ce médicament peut provoquer un bronchospasme.

Une surveillance cardiaque, y compris un électrocardiogramme, est recommandée en cas de surdosage.

Pour obtenir les renseignements les plus récents pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada : 1 844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Utilisation par inhalation	Solution pressurisée pour inhalation 100 mcg de dipropionate de béclométhasone / 10 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure) / 6 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par actionnement mesuré	Éthanol anhydre, acide chlorhydrique (sous forme de solution aqueuse) et norflurane

TRIMBOW est une solution allant d'incolore à jaunâtre.

TRIMBOW est une solution pour inhalation qui produit un aérosol de particules ultrafines, renfermée dans un contenant en aluminium pressurisé et scellé, équipé d'une valve doseuse. Le contenant pressurisé est inséré dans un inhalateur en polypropylène comprenant un embout buccal et un compteur de doses (60 actionnements ou 120 actionnements par contenant pressurisé) ou un indicateur de dose

(180 actionnements par contenant pressurisé), et il est fourni avec un capuchon en polypropylène pour l'embout buccal.

Chaque dose mesurée de TRIMBOW (dose délivrée à la sortie de la valve) contient 100 mcg de dipropionate de béclométhasone, 10 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure) et 6 mcg de fumarate de formotérol dihydraté.

La dose délivrée par un actionnement (dose délivrée à la sortie de l'embout buccal) contient 87 mcg de dipropionate de béclométhasone, 9 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure) et 5 mcg de fumarate de formotérol dihydraté.

Tailles d'emballage :

Une boîte renfermant 1 contenant de 60, 120 ou 180 actionnements.

Une boîte renfermant 2 contenants de 120 actionnements chacun (total de 240 actionnements).

Une boîte renfermant 3 contenants de 120 actionnements chacun (total de 360 actionnements).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

TRIMBOW n'est pas indiqué pour traiter l'asthme.

Événements graves liés à l'asthme - Hospitalisations, intubations, décès : L'utilisation de BALA en monothérapie (sans CSI) pour le traitement de l'asthme est associée à un risque accru de décès lié à l'asthme (voir l'étude SMART [Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial]). Les données disponibles issues d'essais cliniques contrôlés suggèrent également que l'utilisation de BALA en monothérapie augmente le risque d'hospitalisation associée à l'asthme chez les patients pédiatriques et adolescents. Ces résultats sont considérés comme un effet de classe de la monothérapie par BALA. Lorsque les BALA sont utilisés en association à dose fixe avec les CSI, les données issues d'essais cliniques de grande envergure ne montrent pas d'augmentation significative du risque d'événements graves liés à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès) par rapport aux CSI seuls (voir Événements graves liés à l'asthme avec l'association corticostéroïde inhalé/agoniste bêta2-adrénergiques à longue durée d'action).

Les données disponibles ne suggèrent pas d'augmentation du risque de décès avec l'utilisation de BALA chez les patients atteints de MPOC.

Événements graves liés à l'asthme avec l'association corticostéroïde inhalé/agoniste bêta2-adrénergique à longue durée d'action

Quatre (4) essais cliniques d'innocuité de grande envergure, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par comparateur actif, d'une durée de 26 semaines, ont été menés afin d'évaluer le risque d'événements graves liés à l'asthme lors de l'utilisation de BALA en association à dose fixe avec des CSI, par rapport aux CSI seuls, chez des sujets asthmatiques. Trois (3) essais ont inclus des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus : un essai a comparé l'association budésonide/formotérol au budésonide; un essai a comparé l'association propionate de fluticasone/salmétérol au propionate de fluticasone; et un essai a comparé l'association furoate de mométasone/formotérol au furoate de mométasone. Le quatrième essai a inclus des enfants âgés de 4 à 11 ans et a comparé l'association propionate de fluticasone/salmétérol au propionate de fluticasone. Aucune étude d'innocuité n'a été menée avec TRIMBOW. Le critère principal d'innocuité des quatre essais était la survenue d'événements graves liés à l'asthme (hospitalisations, intubations, décès). Un comité d'adjudication conjoint, indépendant et en insu a déterminé si les événements étaient liés à l'asthme. Les trois essais menés

auprès d'adultes et d'adolescents visaient à exclure une augmentation de 2,0 fois du risque relatif pour l'association CSI/BALA par rapport aux CSI. Chaque essai a atteint son objectif prédéfini et a démontré la non-infériorité de l'association CSI/BALA par rapport aux CSI seuls. Une méta-analyse des trois essais menés auprès d'adultes et d'adolescents n'a pas montré d'augmentation significative du risque d'événements graves liés à l'asthme avec l'association CSI/BALA à dose fixe par rapport aux CSI seuls. Ces essais n'ont pas été conçus pour exclure tout risque d'événements graves liés à l'asthme avec l'association CSI/BALA par rapport aux CSI.

Tableau 2 Méta-analyse des événements graves liés à l'asthme chez les sujets asthmatiques âgés de 12 ans et plus

	CSI/BALA (n=17,537) ^a	CSI (n=17,552) ^a	CSI/BALA c. CSI Rapport des risques (IC à 95 %) ^b
Événements graves liés à l'asthme ^c	116	105	1,10 (0,85 à 1,44)
Décès lié à l'asthme	2	0	
Intubation liée à l'asthme (endotrachéale)	1	2	
Hospitalisation liée à l'asthme (plus de 24 heures)	115	105	

CSI = corticostéroïde inhalé; BALA = agoniste bêta2-adrénergique à longue durée d'action.

^a Sujets répartis de manière aléatoire ayant pris au moins une dose du médicament à l'étude. Traitement programmé utilisé pour l'analyse.

^b Estimé à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox pour le délai jusqu'au premier événement, les risques initiaux étant stratifiés selon chacun des 3 essais.

^c Nombre de sujets ayant présenté un événement survenu dans les 6 mois suivant la première utilisation du médicament à l'étude ou dans les 7 jours suivant la dernière date d'administration du médicament à l'étude, selon la date la plus tardive. Les sujets pouvaient avoir présenté un ou plusieurs événements, mais seul le premier événement a été comptabilisé pour l'analyse. Un comité d'adjudication conjoint, indépendant et en insu a déterminé si les événements étaient liés à l'asthme.

Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial, SMART (Essai de recherche multicentrique sur l'asthme avec le salmétérol)

Un essai américain de 28 semaines, contrôlé par placebo, comparant l'innocuité du salmétérol à celle d'un placebo, chacun ajouté au traitement habituel de l'asthme, a montré une augmentation des décès liés à l'asthme chez les sujets recevant du salmétérol (13/13 176 chez les sujets traités par salmétérol contre 3/13 179 chez les sujets traités par placebo; risque relatif : 4,37 [IC à 95 % : 1,25 (15,34)].

L'utilisation d'un CSI de fond n'était pas nécessaire dans l'étude SMART. Le risque accru de décès lié à l'asthme est considéré comme un effet de classe de la monothérapie par BALA.

Non destiné à un usage aigu : TRIMBOW ne doit pas être utilisé pour soulager les symptômes aigus de la MPOC (c'est-à-dire comme traitement de secours pour le traitement des épisodes aigus de bronchospasme). Un bronchodilatateur inhalé à action rapide et de courte durée (par exemple, le salbutamol) devrait être prescrit aux patients pour soulager les symptômes aigus tels que l'essoufflement et leur conseiller de l'avoir à disposition en tout temps.

Lorsqu'ils démarrent un traitement par TRIMBOW, les patients ayant pris régulièrement des bêta2-agonistes inhalés à action rapide et de courte durée doivent être informés qu'ils doivent interrompre l'utilisation régulière de ces médicaments et les utiliser uniquement pour le soulagement des symptômes s'ils développent des symptômes aigus pendant qu'ils prennent TRIMBOW.

Aggravation de la maladie : TRIMBOW ne doit pas être utilisé par les patients atteints d'une MPOC qui s'aggrave soudainement et peut mettre la vie en danger. L'utilisation de TRIMBOW dans ce contexte n'a pas été étudiée et n'est pas considérée comme appropriée.

Une MPOC peut s'aggraver de façon aiguë pendant quelques heures ou de façon chronique pendant quelques jours, voire plus longtemps. Si TRIMBOW ne maîtrise plus les symptômes de bronchoconstriction, si le bronchodilatateur à courte durée d'action inhalé par le patient devient moins efficace ou si le patient doit inhaler un bronchodilatateur à courte durée d'action plus souvent que d'habitude, cela peut indiquer une aggravation de la maladie. Dans ce cas, une réévaluation du patient et du schéma thérapeutique doit être réalisée immédiatement.

Des exacerbations peuvent survenir pendant votre traitement par TRIMBOW. Il convient de conseiller aux patients de poursuivre le traitement et de consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent après le début du traitement par TRIMBOW.

Les patients ne doivent pas interrompre le traitement par TRIMBOW sans consulter un médecin, car les symptômes peuvent réapparaître après l'arrêt du traitement.

Utilisation excessive et utilisation avec d'autres BALA et AMLA : TRIMBOW ne doit pas être utilisé plus souvent que prévu ni à des doses supérieures à celles recommandées.

Trimbow ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres médicaments contenant un agoniste bêta2-adrénergique à longue durée d'action (p. ex., salmétérol, fumarate de formotérol, indacatérol, olodatérol) ou un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (p. ex., tiotropium, glycopyrronium, aclidinium, umeclidinium), quelle que soit la raison, car un surdosage pourrait survenir. Des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs et des décès ont été rapportés en association avec l'utilisation excessive de médicaments sympathomimétiques inhalés.

Effets anticholinergiques : Conforme à son activité antimuscarinique, TRIMBOW doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de glaucome à angle étroit (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Ophthalmologique](#)), d'hyperplasie de la prostate ou de rétention urinaire (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Rénal](#)). De plus, en raison de l'effet anticholinergique du glycopyrronium, son administration concomitante à long terme avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques n'est pas recommandée (voir la section 9.4 [Interactions médicament-médicament](#)).

Cardiovasculaire

Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques, par exemple une fibrillation auriculaire et une tachycardie, peuvent être observés après l'administration d'agents sympathomimétiques et d'antagonistes des récepteurs muscariniques, dont TRIMBOW. Si de tels effets surviennent, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement.

Des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs et des décès ont été rapportés en association avec l'utilisation excessive de médicaments sympathomimétiques inhalés. Des effets cardiovasculaires tels que tachycardie, arythmie, palpitations, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypertension ou hypotension ont été associés à l'utilisation de bêta-agonistes. De plus, il a été rapporté que les bêta-agonistes induisent des modifications électrocardiographiques, telles qu'un aplatissement de l'onde T, un allongement de l'intervalle QTc et un sous-décalage du segment ST. Comme tous les produits contenant des agents sympathomimétiques, TRIMBOW doit donc être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire instable ou potentiellement mortelle, en particulier d'insuffisance coronarienne, d'arythmies cardiaques (y compris les tachyarythmies) ou d'hypertension.

En raison de la présence d'un agoniste bêta 2-adrénergique à longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action, TRIMBOW doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un trouble du rythme cardiaque, et plus particulièrement en cas de bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré, de tachyarythmie (rythme cardiaque accéléré et/ou irrégulier, y compris la fibrillation auriculaire), de sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, de cardiomyopathie hypertrophique obstructive, de maladie cardiaque grave (en particulier un infarctus du myocarde aigu, une maladie cardiaque ischémique ou une insuffisance cardiaque congestive), de maladie vasculaire occlusive (en particulier l'artériosclérose), d'hypertension artérielle ou d'anévrisme.

Électrocardiographie : Comme avec les autres bêta2-agonistes, la prudence est recommandée si TRIMBOW est administré à des patients présentant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QTc, des facteurs de risque de torsades de pointes (par exemple, hypokaliémie) ou prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir les sections 9.2 [Présentation des interactions médicamenteuses](#) et 10.2 [Pharmacodynamique](#)).

Hémodynamique : Comme les autres bêta2-agonistes, le fumarate de formotérol peut entraîner des effets cardiovasculaires cliniquement significatifs chez certains patients, mesurés par une augmentation du pouls, de la tension artérielle systolique ou diastolique, ou des arythmies cardiaques telles que la fibrillation auriculaire, la tachycardie supraventriculaire et les extrasystoles (voir les sections 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Si de tels effets surviennent, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par TRIMBOW.

Si une anesthésie par des agents anesthésiques halogénés est prévue, l'administration de TRIMBOW doit être interrompue pendant au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie en raison du risque d'arythmie cardiaque (voir la section 9.4 [Interactions médicament-médicament](#)).

La prudence est également de mise pendant le traitement des patients atteints de thyrotoxicose, de diabète, de phéochromocytome ou d'hypokaliémie non traitée.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été faite pour analyser l'effet de TRIMBOW sur la capacité d'effectuer des tâches qui demandent du jugement, des compétences motrices ou cognitives. Compte tenu de son profil pharmacologique (voir la section 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)), TRIMBOW ne devrait avoir aucun effet, voire un effet négligeable, sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. La survenue de maux de tête ou d'une vision trouble peut influencer la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Oreille/nez/gorge

Des infections localisées de la bouche et du pharynx à *Candida albicans*, associées à l'utilisation de glucocorticoïdes inhalés, ont été observées chez des patients traités par TRIMBOW au cours des études cliniques. Il convient donc de recommander aux patients de se rincer la bouche (sans l'avaler) après l'inhalation de TRIMBOW afin de réduire le risque de candidose oropharyngée.

Lorsqu'une telle infection se développe, elle doit être traitée par un traitement antifongique local ou systémique (c'est-à-dire oral) approprié pendant la poursuite du traitement par TRIMBOW. Cependant, il peut parfois être nécessaire d'interrompre le traitement par TRIMBOW pour traiter des infections graves (voir la section 9.4 [Interactions médicament-médicament](#)).

Endocrinien/métabolisme

Hyperglycémie : L'inhalation de formotérol peut entraîner une augmentation des taux de glucose dans le sang. Par conséquent, le taux de glucose dans le sang doit être surveillé pendant le traitement en suivant les recommandations établies pour la prise en charge des patients diabétiques.

Hypokaliémie : Un traitement par un agoniste bêta 2-adrénergique peut provoquer une hypokaliémie possiblement grave, ce qui peut provoquer des effets indésirables cardiovasculaires. Une prudence particulière est recommandée chez les patients atteints d'une MPOC grave, car cet effet peut être amplifié par l'hypoxie. L'hypokaliémie peut également être aggravée par l'administration concomitante d'autres médicaments pouvant causer une hypokaliémie, tels que les dérivés de xanthine, les stéroïdes et les diurétiques (voir la section 9.4 [Interactions médicament-médicament](#)).

La prudence est également recommandée lorsque plusieurs bronchodilatateurs de secours sont utilisés. Dans ce cas, il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium (kaliémie).

Effets systémiques des corticostéroïdes : Tous les corticostéroïdes inhalés peuvent causer des effets systémiques, en particulier à des doses élevées prescrites sur une longue période. Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire qu'avec des corticostéroïdes oraux. Voici les effets systémiques possibles : Syndrome de Cushing, manifestations cushingoïdes, diminution des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome, chorioretinopathie séreuse centrale et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux y compris une hyperactivité psychomotrice, un trouble du sommeil, de l'anxiété, une dépression ou un comportement agressif (en particulier chez les enfants). Par conséquent, il est important que le patient soit examiné régulièrement.

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

Hypercorticisme et inhibition surrénalienne : Les corticostéroïdes inhalés peuvent être absorbés dans la circulation sanguine et avoir une action systémique (voir la section 10.2 [Pharmacodynamique](#)). Un dépassement de la dose recommandée ou une administration concomitante avec un inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) peut entraîner un dysfonctionnement de l'hypothyroïdie (voir la section 9.4 [Interactions médicament-médicament](#)).

Il est possible que des effets liés aux corticostéroïdes à action générale, tels que l'hypercorticisme et la suppression surrénalienne (y compris une crise surrénalienne), surviennent chez un petit nombre de patients qui sont sensibles à ces effets. Compte tenu de la possibilité d'absorption des corticostéroïdes inhalés dans la circulation générale, les patients traités par TRIMBOW doivent faire l'objet d'une observation attentive afin de détecter tout signe d'effet des corticostéroïdes à action générale. Il faut porter une attention particulière lors de l'observation des patients après une chirurgie ou durant des périodes de stress afin de détecter tout signe d'une réponse surrénalienne inadéquate. Si de tels effets surviennent, un traitement approprié doit être envisagé.

Remplacement des corticostéroïdes à action générale par des corticostéroïdes inhalés : Il faut porter une attention particulière aux patients chez qui l'on a remplacé les corticostéroïdes à action générale par des corticostéroïdes inhalés, car des décès sont survenus en raison d'insuffisance surrénalienne chez des patients durant ou après le passage de corticostéroïdes à action générale à des corticostéroïdes en inhalation, dont la biodisponibilité est moins générale. Plusieurs mois sont nécessaires pour que l'axe HHS se rétablisse après l'interruption des corticostéroïdes à action générale.

Les patients qui recevaient antérieurement des doses d'entretien de 20 mg ou plus de prednisone (ou l'équivalent) peuvent être très sensibles, en particulier lorsque l'interruption de leurs corticostéroïdes à action générale est presque terminée. En effet, durant cette période de suppression de l'axe, le patient peut présenter des signes et symptômes d'insuffisance surrénalienne en cas de traumatisme, de chirurgie ou d'infection (en particulier s'il s'agit de gastro-entérite) ou d'autres affections associées à une perte importante d'électrolytes. Bien que TRIMBOW puisse soulager les symptômes de MPOC durant ces épisodes, aux doses recommandées, il fournit par voie générale des quantités physiologiques de glucocorticoïdes inférieures à la normale et NE fournit PAS la quantité d'activité minéralocorticoïde nécessaire lors de ces urgences.

Il faut avertir les patients chez qui l'on a interrompu l'administration de corticostéroïdes à action générale de reprendre le traitement en cas de stress ou d'exacerbation grave de la MPOC et de consulter immédiatement leur médecin afin de savoir quoi faire ensuite. Il faut aussi avertir ces patients de porter sur eux une carte qui indique qu'ils peuvent avoir besoin d'un traitement complémentaire par des corticostéroïdes à action générale en cas de stress ou d'exacerbation grave de la MPOC.

Les patients nécessitant des corticostéroïdes oraux doivent être sevrés progressivement de l'utilisation de corticostéroïdes à action générale après le passage à TRIMBOW. La fonction pulmonaire (volume expiratoire maximal moyen par seconde [VEMS]), l'utilisation de bêta-agonistes et les symptômes de la MPOC doivent être étroitement surveillés pendant l'interruption des corticostéroïdes oraux. De plus, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'insuffisance surrénalienne, tels que fatigue, lassitude, faiblesse, nausées, vomissements et hypotension.

Le passage de corticostéroïdes à action générale à TRIMBOW peut faire apparaître un état allergique que le traitement précédent supprimait (p. ex. une rhinite, une conjonctivite, l'eczéma, l'arthrite des affections éosinophiles).

Durant le retrait des corticostéroïdes oraux, certains patients pourraient manifester des symptômes généraux de sevrage de corticostéroïdes à action générale (p. ex. douleur articulaire et/ou musculaire, lassitude et dépression), et ce, même si la fonction respiratoire demeure stable ou si elle s'améliore.

Diminution de la densité minérale osseuse : Des diminutions de la densité minérale osseuse (DMO) ont été observées lors de l'administration prolongée de produits contenant des corticostéroïdes inhalés. Les patients présentant des facteurs de risque majeurs de diminution de la densité minérale osseuse, tels qu'une immobilisation prolongée, des antécédents familiaux d'ostéoporose, la ménopause, le tabagisme, un âge avancé, une mauvaise alimentation ou l'utilisation chronique de médicaments susceptibles de réduire la masse osseuse (par exemple, anticonvulsivants, corticostéroïdes oraux), doivent être surveillés et traités conformément aux normes de soins établies. Si des baisses significatives de la densité minérale osseuse sont observées et que TRIMBOW est toujours considéré comme médicalement important dans le traitement de la MPOC du patient, le recours à un traitement médicamenteux pour traiter ou prévenir l'ostéoporose doit être sérieusement envisagé.

Affections concomitantes : Comme tous les médicaments contenant des amines sympathomimétiques, TRIMBOW doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de troubles convulsifs ou de thyrotoxicose et chez ceux qui présentent une réponse inhabituelle aux amines sympathomimétiques. Il a été rapporté que l'administration intraveineuse de salbutamol, agoniste des récepteurs bêta2-adrénergiques à action rapide et de courte durée, aggrave un diabète sucré et une acidocétose préexistants.

Hématologique

Affections éosinophiliques : Dans de rares cas, les patients sous corticostéroïdes inhalés peuvent présenter des affections éosinophiliques à action générale, certains présentant des signes cliniques de vascularite compatibles avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA), anciennement appelée syndrome de Churg-Strauss, une affection souvent traitée par corticothérapie à action générale. Ces événements sont généralement, mais pas systématiquement, associés à la réduction et/ou au retrait du traitement par corticostéroïdes oraux après l'introduction des corticostéroïdes inhalés. Les médecins doivent être alertés de la survenue d'une éosinophilie, d'une éruption cutanée vascularitique, d'une aggravation des symptômes pulmonaires, de complications cardiaques et/ou d'une neuropathie chez leurs patients. Aucun lien de causalité n'a été établi entre les corticostéroïdes inhalés et ces affections sous-jacentes.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Puisque le formotérol est éliminé principalement par métabolisme hépatique, une augmentation de l'exposition est prévue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh, classe C), et les patients atteints d'une maladie hépatique. TRIMBOW doit être utilisé uniquement si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques possibles (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, [Insuffisance hépatique](#)). Ces patients doivent être surveillés pour l'apparition d'effets indésirables potentiels.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité telles que l'anaphylaxie, l'angio-œdème, une éruption cutanée et une urticaire peuvent survenir après l'administration de TRIMBOW. Si des signes de réaction allergique (en particulier de la difficulté à respirer ou à avaler, une enflure de la langue, des lèvres et du visage, de l'urticaire ou une éruption cutanée) apparaissent, arrêtez d'utiliser TRIMBOW. Le patient ne doit PAS réutiliser TRIMBOW si celui-ci est identifié comme étant la cause de la réaction d'hypersensibilité (voir la section 2 [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Infections : Les personnes qui utilisent des immunodépresseurs sont plus sensibles aux infections que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent être plus graves, voire fatales, chez les patients sensibles sous corticostéroïdes. Les patients qui n'ont pas contracté ces maladies ou qui n'ont pas été vaccinés correctement doivent prendre grand soin de ne pas y être exposés. Si un patient est exposé à la varicelle, un traitement prophylactique avec des immunoglobulines contre le virus de la varicelle et du zona (VZIG) pourrait être indiqué. Si un patient est exposé au virus de la rougeole, un traitement prophylactique avec un mélange d'immunoglobulines (IG) intramusculaires pourrait être indiqué. Si la varicelle se développe, un traitement par agents antiviraux doit être envisagé.

Il est important de traiter immédiatement les infections pulmonaires, même légères, car les patients atteints de MPOC peuvent être plus sensibles aux infections pulmonaires graves que les personnes en bonne santé. Il est conseillé aux patients de contacter leur médecin dès que possible en cas de suspicion d'infection.

Les médecins doivent recommander à leurs patients de se faire vacciner annuellement contre la grippe.

Comme tous les médicaments contenant un corticostéroïde, TRIMBOW doit être administré avec prudence et seulement si nécessaire, chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente; d'infections chroniques ou non traitées telles qu'une infection systémique d'origine fongique, bactérienne, parasitaire ou virale, ou encore en présence d'un herpès simplex oculaire.

Surveillance et examens de laboratoire

Une hypokaliémie possiblement grave a été observée avec d'autres agonistes bêta-adrénergiques, ce qui peut augmenter le risque d'arythmie cardiaque. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium chez les patients prédisposés à avoir de faibles taux.

La surveillance des effets sur les os et les yeux (cataracte et glaucome) doit également être envisagée pour les patients à risque qui reçoivent un traitement d'entretien par TRIMBOW.

En raison de l'effet hyperglycémique observé avec d'autres agonistes bêta-adrénergiques, une surveillance supplémentaire des taux de glucose dans le sang est recommandée pour les patients diabétiques.

Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être surveillés afin de déceler les effets des corticostéroïdes en raison d'une exposition systémique potentiellement accrue au dipropionate de bécloéthasone.

Ophthalmologique

Les patients ont signalé un glaucome et une pression intraoculaire accrue à la suite d'une administration prolongée de corticostéroïdes inhalés ou avec l'utilisation d'anticholinergiques inhalés. Des cataractes ont également été signalées chez des patients à la suite d'une administration prolongée de corticostéroïdes inhalés.

L'administration prolongée de corticostéroïdes inhalés peut entraîner une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC).

Comme les autres médicaments contenant des antimuscariniques, TRIMBOW doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de glaucome à angle étroit. Les prescripteurs et les patients doivent également être attentifs aux signes et symptômes d'un glaucome aigu à angle étroit (par exemple, douleur ou gêne oculaire, vision floue, halos visuels ou images colorées associés à une rougeur oculaire due à une congestion conjonctivale et à un œdème cornéen). Conseillez aux patients de consulter immédiatement un professionnel de la santé si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

Une surveillance étroite est nécessaire chez les patients présentant une altération de la vision ou des antécédents d'hypertension intraoculaire, de glaucome à angle étroit ou ouvert, de cataracte et/ou de CRSC.

De plus, en raison de l'effet anticholinergique du glycopyrronium, son administration concomitante à long terme avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques n'est pas recommandée (voir la section 9.4 [Interactions médicament-médicament](#)).

Rénal

Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, y compris ceux atteints d'une maladie rénale au stade terminal nécessitant une dialyse, en particulier avec une perte de poids significative, TRIMBOW doit être utilisé uniquement si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques possibles (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, [Insuffisance rénale](#)). Ces patients doivent être surveillés pour l'apparition d'effets indésirables potentiels.

Comme les autres médicaments contenant des antimuscariniques, TRIMBOW doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de rétention urinaire. Les prescripteurs et les patients doivent être attentifs aux signes et symptômes de rétention urinaire (par exemple, difficulté à uriner, miction douloureuse), en particulier chez les patients atteints d'hyperplasie prostatique ou d'obstruction du col

de la vessie. Conseillez aux patients de consulter immédiatement un professionnel de la santé si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Aucune étude spécifique n'a évalué les effets de TRIMBOW sur la fertilité chez l'être humain. Une diminution de la fertilité et une inhibition de l'ovulation ont été observées chez des rates ayant reçu une association de dipropionate de béclo méthasone, de bromure de glycopyrronium et de fumarate de formotérol (rapport de 100/25/6 mcg) par voie orale à des doses ≥ 2 mg/kg/jour. Cet effet est attribuable au dipropionate de béclo méthasone et s'est produit uniquement à des niveaux d'exposition aux corticostéroïdes (ASC plasmatique) largement supérieurs à ceux des patients traités par TRIMBOW. Par conséquent, aucune diminution de la fertilité n'est prévue chez les patients (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Respiratoire

Bronchospasme paradoxal : Un bronchospasme paradoxal peut survenir avec une aggravation soudaine de la respiration sifflante et de l'essoufflement après l'administration, et peut mettre la vie en danger. Il doit être traité immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur à action rapide de courte durée par inhalation (médicament de secours). Le traitement doit être interrompu immédiatement, le patient doit être évalué et un autre traitement doit être adopté, si nécessaire.

Pneumonie chez les patients atteints d'une MPOC : Une augmentation de l'incidence de pneumonies, ayant nécessité ou non une hospitalisation, a été observée chez les patients atteints d'une MPOC qui recevaient des corticostéroïdes par inhalation. Bien que cela ne soit pas clairement démontré dans toutes les études, le risque de pneumonie semble augmenter avec la dose de corticostéroïde administrée. Il n'existe aucune preuve clinique que le niveau du risque de pneumonie varie d'une classe de corticostéroïdes inhalés à l'autre.

Les médecins doivent demeurer vigilants quant à l'apparition possible d'une pneumonie chez les patients atteints d'une MPOC en raison du chevauchement entre les caractéristiques cliniques d'une pneumonie et celles d'une exacerbation de la MPOC.

Les facteurs de risque de pneumonie chez les patients atteints d'une MPOC comprennent l'usage actuel du tabac, des antécédents de pneumonie, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) et une MPOC grave. Ces facteurs doivent être considérés lors de la prescription de TRIMBOW et le traitement doit être réévalué en cas de pneumonie.

Utilisation avec une chambre d'inhalation

Les données pharmacocinétiques obtenues après une dose unique de TRIMBOW® (voir la section 10.3 [Pharmacocinétique](#)) ont mis en évidence une augmentation de la disponibilité pulmonaire du 17-monopropionate de béclo méthasone (principal métabolite actif du dipropionate de béclo méthasone; DPB) de 15 % pour la C_{max} et 21 % pour l'ASC_{0-30min}, du formotérol de 58 % pour la C_{max} et 53 % pour l'ASC_{0-30min} et du glycopyrronium de 60 % pour la C_{max} et 60 % pour l'ASC_{0-30min} avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus®, par rapport à l'utilisation de routine sans chambre d'inhalation. L'exposition totale (ASC_{0-t}) a augmenté de 45 % pour le glycopyrronium, mais elle a diminué de 37 % et 24 % pour le 17-monopropionate de béclo méthasone et le formotérol, respectivement. Les changements observés ne devraient pas avoir d'impact négatif sur l'efficacité, puisque la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® augmente le dépôt des composants actifs du TRIMBOW dans les poumons. Les

données d'études cliniques à long terme, pendant lesquelles l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® était autorisée, n'ont soulevé aucune préoccupation significative concernant l'innocuité.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée ou il existe des données limitées sur l'utilisation du TRIMBOW par des femmes enceintes.

Des études menées chez des rat-es avec une association de dipropionate de béclométhasone (DPB), de bromure de glycopyrronium (BG) et de fumarate de formotérol (FF) (rapport de 100/25/6 mcg; administré par voie orale) ont mis en évidence une perte d'embryons, de fœtus et de ratons, une dystocie, une diminution du poids des fœtus et des ratons, ainsi qu'une augmentation de l'incidence des anomalies viscérales et des retards d'ossification chez le fœtus (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Ces résultats sont principalement attribuables au dipropionate de béclométhasone et la plupart sont survenus à des doses plusieurs dizaines de fois plus élevées qu'une exposition clinique au composant corticostéroïde de TRIMBOW. L'effet tocolytique dû au fumarate de formotérol, un agoniste bêta 2-adrénergique, a été observé chez des animaux à des niveaux d'exposition au formotérol inférieurs à ceux des patients. Par conséquent, il est préférable d'éviter l'utilisation de TRIMBOW pendant la grossesse et l'accouchement par mesure de précaution.

TRIMBOW doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si les bénéfices attendus pour la patiente l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Les nourrissons et les nouveau-nés de mères qui reçoivent des doses élevées doivent être surveillés pour l'apparition d'une diminution des fonctions des glandes surrénales.

Il n'existe aucune étude menée chez l'humain adéquate et bien contrôlée ayant étudié les effets de TRIMBOW pendant le travail et l'accouchement. Puisque les bêta-agonistes peuvent éventuellement interférer avec la contractilité utérine, TRIMBOW ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels justifient le risque éventuel.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée clinique pertinente concernant l'utilisation de TRIMBOW pendant l'allaitement chez l'être humain.

Les glucocorticoïdes sont excrétés dans le lait maternel. Par conséquent, il est raisonnable de supposer que le dipropionate de béclométhasone et ses métabolites sont également excrétés dans le lait maternel.

On ignore si le glycopyrronium ou le formotérol (y compris leurs métabolites) sont excrétés dans le lait maternel humain, mais ils ont été détectés dans le lait d'animaux en lactation. Les anticholinergiques comme le glycopyrronium pourraient réduire la production de lait maternel.

Une décision doit être prise, soit d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/de ne pas recevoir un traitement par TRIMBOW, en comparant les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la femme.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (moins de 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de TRIMBOW est conforme aux effets pharmacologiques documentés des CSI, AMLA et/ou BALA.

Dans les essais cliniques de phase III menés chez des patients atteints d'une MPOC grave ou très grave, un total de 1451 patients ont reçu un traitement par TRIMBOW (dose quotidienne totale de DPB/BG/FF = 400/50/24 mcg) et la durée moyenne d'exposition était de 341 et 342 jours dans l'étude TRILOGY et l'étude TRIBUTE, respectivement. Les effets indésirables liés au traitement les plus courants étaient la candidose buccale (1,2 %), les spasmes musculaires (0,6 %), la sécheresse buccale (0,5 %) et la dysphonie (0,3 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Par conséquent, les fréquences des effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les fréquences observées en pratique, et ces fréquences ne doivent pas être comparées à celles observées dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament.

Les effets indésirables les plus courants signalés dans les deux études pivots de phase III, contrôlées par un comparateur actif et d'une durée de 52 semaines sur la MPOC (TRILOGY et TRIBUTE), quelle qu'en soit la cause, sont présentés dans le [Tableau 3](#) et le [Tableau 4](#). La majorité des effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) qui ont été signalés étaient d'intensité légère ou modérée et s'étaient résorbés d'ici la fin de l'étude.

Dans l'étude TRILOGY menée chez des patients atteints d'une MPOC, 687 patients ont reçu TRIMBOW (DPB/BG/FF = 100/10/6 mcg) à raison de deux inhalations deux fois par jour, et 680 patients ont reçu un comparateur actif, soit une association fixe de dipropionate de bécloéthasone et de fumarate de formotérol (DPB/FF = 100/6 mcg), à raison de deux inhalations deux fois par jour, pendant 52 semaines.

Tableau 3 Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients ayant reçu TRIMBOW dans l'essai clinique TRILOGY

Classification par système et organe Terme privilégié	TRIMBOW IDP (DPB/BG/FF) 400/40/24 mcg ^a N=687	Comparateur actif IDP (DPB/FF) 400/24 mcg ^a N=680
	n (%)	n (%)
Troubles cardiaques		
Fibrillation auriculaire	10 (1,5)	9 (1,3)
Insuffisance cardiaque	7 (1,0)	5 (0,7)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	39 (5,7)	38 (5,6)
Pneumonie ^b	23 (3,3)	18 (2,6)
Infection virale des voies respiratoires	16 (2,3)	10 (1,5)
Candidose buccale	13 (1,9)	2 (0,3)
Grippe	9 (1,3)	5 (0,7)
Bronchite	9 (1,3)	4 (0,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diabète	7 (1,0)	2 (0,3)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	12 (1,7)	16 (2,4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	12 (1,7)	13 (1,9)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Spasmes musculaires	8 (1,2)	4 (0,6)
Troubles vasculaires		
Hypertension	20 (2,9)	16 (2,4)

DPB/BG/FF = dipropionate de bécloéthasone/glycopyrronium (sous forme de bromure) / fumarate de formotérol (TRIMBOW)

DPB/FF = dipropionate de bécloéthasone/fumarate de formotérol

IDP = inhalateur-doseur pressurisé

^a Dose quotidienne totale

^b Comprend les termes privilégiés de bronchopneumonie, pneumonie et pneumonie par aspiration

Dans l'étude TRIBUTE menée chez des patients atteints d'une MPOC, 764 patients ont reçu TRIMBOW (100/10/6 mcg) à raison de deux inhalations deux fois par jour et 768 patients ont reçu le comparateur indacatérol/bromure de glycopyrronium (110/50 mcg) en poudre pour inhalation dans une capsule dure, une fois par jour, pendant 52 semaines.

Tableau 4 Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients ayant reçu TRIMBOW dans l'essai clinique TRIBUTE

Classification par système et organe Terme privilégié	TRIMBOW IDP (DPB/BG/FF) 400/40/24 mcg ^a N=764	Comparateur actif IPS (indacatérol/BG) 110/50 mcg ^a N=768
	n (%)	n (%)
Troubles cardiaques		
Insuffisance cardiaque	9 (1,2)	7 (0,9)
Troubles gastro-intestinaux		
Distension abdominale	8 (1,0)	5 (0,7)
Diarrhée	8 (1,0)	8 (1,0)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	43 (5,6)	37 (4,8)
Pneumonie ^b	28 (3,7)	27 (3,5)
Candidose buccale	13 (1,7)	5 (0,7)
Infection virale	12 (1,6)	7 (0,9)
Infection des voies respiratoires	11 (1,4)	11 (1,4)
Infection virale des voies respiratoires	9 (1,2)	9 (1,2)
Bronchite	9 (1,2)	6 (0,8)
Grippe	8 (1,0)	6 (0,8)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Maux de dos	21 (2,7)	23 (3,0)
Arthralgie	10 (1,3)	11 (1,4)
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	44 (5,8)	35 (4,6)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	21 (2,7)	21 (2,7)
Toux	13 (1,7)	21 (2,7)
Troubles vasculaires		
Hypertension	15 (2,0)	22 (2,9)

DPB/BG/FF = dipropionate de bécloéthasone/glycopyrronium (sous forme de bromure) / fumarate de formotérol (TRIMBOW)

IDP = inhalateur-doseur pressurisé; IPS = inhalateur de poudre sèche

^a Dose quotidienne totale

^b Comprend les termes privilégiés de bronchopneumonie, pneumonie lobaire, maladie pulmonaire interstitielle, pneumonie, pneumonie bactérienne, pneumonie à streptocoque, pneumonie virale et tuberculose pulmonaire

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

En plus des effets indésirables signalés dans les tableaux 3 et 4, les effets indésirables liés à un traitement survenant à un taux inférieur à 1 % chez les sujets atteints de MPOC recevant TRIMBOW dans les études TRILOGY et TRIBUTE comprenaient :

Troubles gastro-intestinaux : sécheresse buccale, stomatite

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie

Infections et infestations : infection fongique des voies respiratoires inférieures, infection fongique buccale, candidose oropharyngée, pharyngite

Investigations : électrocardiogramme, allongement de l'intervalle QT

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, hypokaliémie

Troubles du système nerveux : tremblements

Troubles psychiatriques : anxiété

Troubles rénaux et urinaires : dysurie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : sécheresse de la gorge, dysphonie, érythème pharyngé, inflammation pharyngée, irritation de la gorge

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : prurit

Troubles vasculaires : extravasation sanguine

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les autres effets indésirables pertinents suivants ont été identifiés à partir de l'utilisation de TRIMBOW après son approbation.

Troubles cardiaques : angine de poitrine, palpitations, tachycardie

Troubles oculaires : vision floue

Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie, dysphagie, nausées

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : fatigue, œdème périphérique

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité (y compris érythème et œdème des lèvres)

Infections et infestations : infection des voies urinaires

Investigations : augmentation de la tension artérielle

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur thoracique musculosquelettique, myalgie, douleur dans les extrémités

Troubles du système nerveux : étourdissements, dysgueusie, hypoesthésie

Troubles psychiatriques : insomnie, agitation

Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis, douleur oropharyngée, toux productive

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose, éruption cutanée, urticaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les renseignements disponibles sur TRIMBOW sont basés sur le potentiel d'interactions de chacun de ses composants.

L'administration concomitante de TRIMBOW avec d'autres médicaments anticholinergiques et/ou d'autres agonistes bêta 2-adrénergiques à longue durée d'action n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

Comme avec d'autres agonistes bêta2-adrénergiques, TRIMBOW doit être administré avec prudence chez les patients traités par quinidine, disopyramide, procaïnamide, antihistaminiques, inhibiteurs de la monoamine oxydase, antidépresseurs tricycliques, phénothiazines ou médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, car leur effet sur l'intervalle QT peut être potentialisé. Les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT peuvent augmenter le risque d'arythmie ventriculaire (voir les sections 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

De plus, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent réduire la tolérance cardiaque envers les bêta-2 sympathomimétiques.

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, y compris des médicaments ayant des propriétés similaires comme la furazolidone et la procarbazine, peut provoquer des réactions hypertensives.

Il existe un risque élevé d'arythmie chez les patients qui reçoivent une anesthésie concomitante avec des hydrocarbures halogénés.

Agents sympathomimétiques

L'administration concomitante d'autres agents sympathomimétiques (seuls ou en association) peut potentialiser les effets indésirables de TRIMBOW (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Traitements entraînant une hypokaliémie

Les agonistes bêta ont été associés à des baisses des taux de potassium sérique. Un traitement concomitant par des dérivés de xanthine, des corticostéroïdes oraux (par exemple, la prednisone) ou des diurétiques non-épargneurs de potassium peut amplifier tout effet hypokaliémique des agonistes adrénergiques (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Hypokaliémie](#) et [Hyperglycémie](#)).

L'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie chez les patients qui reçoivent un traitement par des glycosides digitaliques.

Bêtabloquants adrénergiques

Les bêtabloquants adrénergiques peuvent affaiblir ou antagoniser l'effet des agonistes bêta 2-adrénergiques, tel que le formotérol. Par conséquent, TRIMBOW ne doit pas être administré en association avec des bêtabloquants (y compris les collyres), sauf en cas de nécessité convaincante. Dans ce contexte, des bêtabloquants cardiosélectifs peuvent être envisagés, mais ils doivent être administrés avec prudence.

Interactions métaboliques

La possibilité d'effets systémiques avec l'utilisation concomitante du béclométhasone avec de puissants inhibiteurs des CYP3A (ritonavir, cobicistat) ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence et une surveillance appropriée sont recommandées pendant l'utilisation de ces médicaments.

Étant donné que le glycopyrronium est éliminé principalement par les reins, une interaction pourrait possiblement se produire avec des médicaments affectant les mécanismes d'excrétion rénale (voir la section 10.3 Pharmacocinétique, [Insuffisance rénale](#)). L'effet de l'inhibition du transport des cations organiques (utilisation de la cimétidine comme inhibiteur de sonde des transporteurs OCT2 et MATE1) dans les reins sur l'élimination du glycopyrronium inhalé a démontré une augmentation de son exposition systémique totale (ASC_{0-t}) de 16 % et une diminution de la clairance rénale de 20 % due à l'administration concomitante de cimétidine.

L'exposition totale au formotérol (ASC_{0-t}) a augmenté de 21 % après l'administration concomitante de TRIMBOW et de cimétidine. Cette augmentation de l'exposition était peut-être liée à l'inhibition des isoenzymes du cytochrome P450 impliqués dans le métabolisme du formotérol, en raison de l'administration concomitante de cimétidine.

TRIMBOW contient une petite quantité d'éthanol. Il existe un risque théorique d'interaction avec le disulfirame ou le métronidazole chez les patients particulièrement sensibles à l'éthanol.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans ce tableau sont tirés de rapports de cas ou d'études sur les interactions médicamenteuses ou les interactions potentielles en raison de l'ampleur et la gravité prévues de l'interaction (c.-à-d. celles identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 5 Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Type de médicament	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs des CYP3A	T	Peut inhiber le métabolisme de la béclométhasone et du formotérol et augmenter l'exposition systémique à ceux-ci. Devraient augmenter le risque d'effets secondaires systémiques.	La prudence s'impose pendant un traitement à long terme avec un inhibiteur puissant du CYP3A (c.-à-d. itraconazole, kétoconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH et produits à base de cobicistat).
Agents sympathomimétiques	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (effets pharmacologiques et effets indésirables additifs).	La prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante avec des agents sympathomimétiques à longue durée d'action, quelle que soit la voie d'administration.

Type de médicament	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui allongent l'intervalle QTc Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (allongement de l'intervalle QTc et augmentation du risque d'arythmie ventriculaire).	La prudence s'impose pendant un traitement concomitant.
Bêtabloquants adrénergiques (y compris les agents ophtalmiques)	T	Les bêtabloquants adrénergiques peuvent affaiblir ou antagoniser l'effet des agonistes bêta 2-adrénergiques et provoquer un bronchospasme grave.	Si un traitement concomitant est nécessaire, des bêtabloquants bêta-adrénergiques cardiosélectifs peuvent être envisagés, mais ils doivent être administrés avec prudence.
Médicaments anticholinergiques	T	Interaction additive potentielle avec l'utilisation concomitante de médicaments anticholinergiques.	Il convient d'éviter l'utilisation concomitante d'autres médicaments contenant des agents anticholinergiques, quelle que soit la voie d'administration.
Dérivés de la méthylxanthine, corticostéroïdes oraux (c.-à-d. prednisone) ou diurétiques n'épargnant pas le potassium	T	Interaction pharmacodynamique potentielle (augmentation du risque d'hypokaliémie)	La prudence s'impose pendant un traitement concomitant.
Cimétidine ou autres inhibiteurs du transport des cations organiques	EC	Augmentation de l'exposition totale (ASC) au glycopyrronium de 16 % et diminution de la clairance rénale de 20 %.	Compte tenu de l'ampleur de ces modifications, aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'est attendue en cas de co-administration avec la cimétidine ou d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques.

EC = essai clinique T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TRIMBOW est une solution contenant du dipropionate de béclo méthasone, du glycopyrronium (sous forme de bromure) et du fumarate de formotérol (DPB/BG/FF) qui délivre un aérosol de particules ultrafines de diamètre aérodynamique médian en masse (DAMM) moyen d'environ 1,1 micromètre et un dépôt pulmonaire superposable pour les trois composants.

Le dipropionate de béclo méthasone administré par inhalation aux doses recommandées exerce une activité glucocorticoïde anti-inflammatoire dans les poumons. Les glucocorticoïdes sont couramment utilisés pour réduire l'inflammation dans les maladies inflammatoires chroniques des voies respiratoires. Ils agissent en se liant à des récepteurs de glucocorticoïdes présents dans le cytoplasme, ce qui entraîne une augmentation de la transcription des gènes codant pour les protéines anti-inflammatoires.

Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (anticholinergique) à longue durée d'action et de haute affinité utilisé comme traitement bronchodilatateur par inhalation. Le glycopyrronium agit en bloquant la bronchoconstriction induite par l'acétylcholine sur les cellules musculaires lisses des voies respiratoires, ce qui dilate les voies respiratoires. Il a été démontré que le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de haute affinité disposant d'une sélectivité plus de 4 fois supérieure pour les récepteurs M3 que pour les récepteurs M2 chez l'être humain.

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

10.2 Pharmacodynamie

La principale propriété pharmacodynamique de TRIMBOW dans les maladies des voies respiratoires obstructives reflète les modes d'action complémentaires de chaque composant.

Les effets de l'axe HHS

Des effets sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) sont connus lors de l'administration systémique de corticostéroïdes. Cet effet secondaire systémique a également été rapporté lors de l'utilisation de corticostéroïdes inhalés et intranasaux, associé à une diminution des taux de cortisol sérique et urinaire.

Effets systémiques des récepteurs bêta2-adrénergiques liés à la classe

Les effets systémiques liés à la classe, connus lors de l'administration systémique de bêta-agonistes, comprennent l'hypokaliémie, l'hyperglycémie et une augmentation de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QTc. Après administration inhalée, ces effets sont limités par l'administration topique locale dans les poumons, les faibles doses cliniques et le métabolisme de premier passage de la dose ingérée. Ils ont également tendance à diminuer lors de l'administration répétée.

Effets cardiovasculaires

Aucune étude approfondie de l'intervalle QT n'a été réalisée avec TRIMBOW. Une étude d'innocuité cardiaque de phase II, contrôlée par un comparateur actif, à répartition aléatoire, en double insu et à trois groupes en parallèle, menée chez des patients atteints d'une MPOC de modérée à grave, a évalué les effets de l'association dipropionate de béclométhasone/fumarate de formotérol (400/24 mcg) avec du bromure de glycopyrronium à deux niveaux de dose (50 mcg [dose thérapeutique] et 100 mcg [dose suprathérapeutique]).

Le profil temporel de la fréquence cardiaque et des paramètres de l'ECG (y compris l'intervalle QTcF) étaient comparables dans les trois groupes au premier et au dernier jour du traitement de l'étude, en utilisant une courte période pour le calcul de la fréquence cardiaque. Aucun des patients, quel que soit le groupe, n'a présenté un allongement significatif sur le plan clinique de l'intervalle QTcF. De plus, il n'y a eu aucune différence significative entre les traitements en ce qui a trait aux changements dans l'intervalle QTcF moyen, par rapport aux valeurs de référence du jour 1 et aux valeurs du jour 14, tel qu'indiqué par une limite supérieure de l'IC à 90 % de moins de 10 ms pour toutes les différences moyennes ajustées. Il n'y a eu aucune différence significative entre les groupes dans l'incidence des résultats anormaux à l'ECG de 24 heures enregistré avec un moniteur Holter numérique.

10.3 Pharmacocinétique

L'exposition systémique au dipropionate de béclométhasone (DPB), au glycopyrronium (sous forme de bromure) (BG) et au fumarate de formotérol (FF) a été mesurée dans une étude de pharmacocinétique menée chez 65 sujets en bonne santé. L'étude a comparé les propriétés pharmacocinétiques de chaque composant actif après l'administration d'une dose unique de TRIMBOW (4 inhalations de 100/10/6 mcg [dose totale : 400 mcg de DPB, 40 mcg de BG et 24 mcg de FF]) de DPB/FF (4 inhalations de 100/6 mcg [dose totale : 400 mcg de DPB et 24 mcg de FF]) ou de BG (4 inhalations de 10 mcg [dose totale : 40 mcg de BG]). Le délai médian avant la C_{max} était de 5 minutes pour chacun des composants actifs. Le délai médian avant la C_{max} pour le métabolite actif du DPB (17-monopropionate de béclométhasone) était de 30 minutes. [Tableau 6](#) ci-dessous présente les paramètres pharmacocinétiques calculés pour chaque composant actif après l'administration d'une dose unique de TRIMBOW (4 inhalations) à des sujets en bonne santé. Cette étude a également examiné l'interaction pharmacocinétique potentielle entre le DPB/FF et le BG en comparant les données pharmacocinétiques obtenues après une dose unique de TRIMBOW, une dose unique de DPB/FF ou une dose unique de BG. Aucune interaction médicament-médicament n'a été observée entre le DPB/FF et le BG.

Tableau 6 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de TRIMBOW chez des sujets en bonne santé

	C_{max} (pg/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ (pg.h/ml)
Dipropionate de béclométhasone	1610 (747)	0,08 (0,08; 0,10)	--	223 (104) ^a
17-monopropionate de béclométhasone	754 (278)	0,50 (0,08; 4,00)	4,69 (1,05)	4585 (1103)
Glycopyrronium	25,5 (23,1)	0,08 (0,08; 4,00)	22,2 (13,8) ^b	142 (50,9) ^a
Formotérol	31,6 (13,5)	0,09 (0,08; 1,00)	8,19 (2,24)	126 (37,1)

^a Valeur fournie pour l' ASC_{0-t}

^b Valeur calculée pour 9 des 64 sujets

Dose unique totale (4 inhalations) : 400 mcg de DPB, 40 mcg de BG et 24 mcg de FF

Remarque : les valeurs sont des moyennes arithmétiques (ET), à l'exception de T_{max} : médiane (min; max)

Absorption

Dipropionate de béclométhasone :

Le dipropionate de béclométhasone inhalé est rapidement absorbé par les poumons. Avant d'être absorbé, il est largement métabolisé en 17-monopropionate de béclométhasone par les enzymes estérases retrouvées dans la plupart des tissus. La disponibilité systémique du métabolite actif provient de l'absorption pulmonaire (36 %) et de l'absorption gastro-intestinale de la dose avalée. La biodisponibilité du dipropionate de béclométhasone avalé est négligeable. Cependant, 41 % sont absorbés sous la forme du métabolite actif en raison de sa conversion présystémique en 17-monopropionate de béclométhasone. L'exposition systémique augmente de façon presque linéaire avec l'augmentation de la dose inhalée. La biodisponibilité absolue du dipropionate de béclométhasone inchangé et du 17-monopropionate de béclométhasone après l'inhalation est d'environ 2 % et 62 % de la dose nominale, respectivement. Après une administration intraveineuse, l'élimination du dipropionate de béclométhasone et de son métabolite actif se caractérise par une clairance plasmatique élevée (150 et 120 L/heure, respectivement), avec un faible volume de distribution à l'état d'équilibre du dipropionate de béclométhasone (20 L) et un volume de distribution tissulaire plus important pour son métabolite actif (424 L). Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques est modérément élevé.

Glycopyrronium :

Le glycopyrronium possède une structure d'ammonium quaternaire, ce qui limite son passage à travers les membranes biologiques et entraîne une absorption gastro-intestinale lente, variable et incomplète. Après l'inhalation du glycopyrronium, la biodisponibilité pulmonaire était de 10,5 % (avec l'ingestion de charbon actif), tandis que la biodisponibilité absolue était de 12,8 % (sans l'ingestion de charbon actif), ce qui confirme son absorption gastro-intestinale limitée et indique que plus de 80 % de l'exposition systémique au glycopyrronium provient de son absorption au niveau des poumons. Des patients atteints d'une MPOC ont inhalé une dose de glycopyrronium comprise entre 10 à 40 mcg deux fois par jour, pendant plusieurs jours, à l'aide d'un inhalateur-doseur pressurisé. Les résultats ont démontré une pharmacocinétique linéaire et une accumulation systémique minimale à l'état d'équilibre (rapport d'accumulation médian : 2,2-2,5).

Formotérol :

Après son inhalation, le formotérol est absorbé à la fois dans les poumons et le tractus gastro-intestinal. La fraction d'une dose inhalée qui est avalée après son administration avec un inhalateur-doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction avalée est absorbée par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales de la substance active inchangée sont atteintes 0,5 à 1 heure après l'administration orale.

Distribution

Dipropionate de béclométhasone :

Voir [Absorption](#).

Glycopyrronium :

Le volume de distribution apparent (V_z) du glycopyrronium était plus élevé pour une administration par inhalation que par perfusion intraveineuse (6 420 l p/r à 323 l), ce qui reflète une élimination plus lente après son inhalation.

Formotérol :

Le pourcentage de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques se situe entre 61 % et 64 %, et environ 34 % est lié 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 une administration par voie orale est de 2 à 3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après l'inhalation de 12 à 96 mcg de formotérol.

Métabolisme

Dipropionate de béclométhasone :

Voir [Absorption](#).

Glycopyrronium :

Le profil métabolique du glycopyrronium *in vitro* était comparable entre les espèces (microsomes hépatiques et hépatocytes de l'être humain, du chien, du rat, de la souris et du lapin), et la principale réaction métabolique était l'hydroxylation des cycles phényl ou cyclopentyl. Il a été démontré que le CYP2D6 est la seule enzyme responsable du métabolisme du glycopyrronium.

Formotérol :

Le formotérol est largement métabolisé et la principale voie implique la conjugaison directe du groupement hydroxyle phénolique. Le conjugué d'acide glucuronique est inactif. La deuxième principale voie métabolique est une O-déméthylation suivie d'une conjugaison du groupement 2'-hydroxyle phénolique. Les isoenzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans l'O-déméthylation du formotérol. Le foie semble être son principal site de métabolisme. Le formotérol n'inhibe pas les enzymes du CYP450 à des concentrations correspondant aux doses thérapeutiques.

Élimination

Dipropionate de béclométhasone :

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

Glycopyrronium :

La demi-vie moyenne d'élimination du glycopyrronium était d'environ 6 heures après une injection intraveineuse chez des volontaires en bonne santé, tandis qu'elle était de 5 à 12 heures à l'état d'équilibre après son inhalation par des patients atteints d'une MPOC. Après une injection intraveineuse unique de glycopyrronium, 40 % de la dose a été excrétée dans l'urine en 24 heures. Chez des patients atteints d'une MPOC et traités par inhalation de glycopyrronium deux fois par jour, la fraction de la dose excrétée dans l'urine était de 13,0 % à 14,5 % à l'état d'équilibre. La clairance rénale moyenne était comparable dans l'intervalle de doses testées et après une inhalation unique ou répétée (intervalle : 281 à 396 ml/min).

Formotérol :

L'excrétion urinaire cumulative 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 de 12 à 96 mcg. En moyenne, 8 % de la dose a été excrétée sous sa forme inchangée et 25 % sous forme de formotérol total. Douze sujets

en bonne santé ont inhalé une dose unique de 120 mcg et les concentrations plasmatiques ont été mesurées dans le temps. Cette analyse a démontré que la demi-vie d'élimination terminale moyenne était de 10 heures. Les énantiomères (R,R) et (S,S) représentaient environ 40 % et 60 % de la substance active inchangée, excrétée dans l'urine, respectivement. La proportion relative des deux énantiomères est demeurée constante dans l'intervalle de doses étudiées, et il n'y avait aucune preuve d'accumulation préférentielle de l'un ou l'autre énantiomère après des doses répétées. Après l'administration d'une dose (40 à 80 mcg) par voie orale chez des sujets en bonne santé, 6 % à 10 % de la dose ont été retrouvés dans l'urine sous forme de substance active inchangée, et jusqu'à 8 % de la dose a été récupérée sous forme de glucuronide. Au total, 67 % d'une dose orale de formotérol est excrétée dans l'urine (principalement sous forme de métabolites) et le reste dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 ml/min.

Effet d'une chambre d'inhalation

Chez les patients atteints d'une MPOC, l'utilisation de TRIMBOW avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus® a augmenté la quantité de 17-monopropionate de bécloéthasone, de glycopyrronium et de formotérol (la concentration plasmatique maximale a augmenté de 15 %, 60 % et 58 %, respectivement) délivrée dans les poumons. L'exposition systémique totale (mesurée par l'ASC_{0-t}) a diminué légèrement pour le 17-monopropionate de bécloéthasone (- 37 %) et le glycopyrronium (-45 %), tandis qu'elle a augmenté pour le formotérol (+ 24 %). Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Utilisation avec une chambre d'inhalation](#).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Âge, sexe et poids**

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée pour le 17-monopropionate de bécloéthasone, le glycopyrronium et le formotérol en utilisant des données recueillies auprès de 394, 324 et 387 sujets atteints d'une MPOC, respectivement. Aucun effet significatif de l'âge et du sexe n'a été observé sur les paramètres pharmacocinétiques du 17-monopropionate de bécloéthasone, du glycopyrronium et du formotérol, tandis que le poids corporel a influencé les paramètres pharmacocinétiques des trois composants. Plus précisément, les simulations réalisées avec les modèles PK ont montré que l'exposition systémique totale augmentait d'environ 50 % pour les sujets de faible poids corporel (40 kg) et diminuait d'environ 40 % pour les sujets de poids corporel élevé (139 kg), par rapport aux sujets de référence (70 kg), pour les trois composantes.

- **Origine ethnique**

Chez des sujets d'origine asiatique ayant reçu quatre inhalations (dose suprathérapeutique) de dipropionate de bécloéthasone, de bromure de glycopyrronium et de fumarate de formotérol (DPB/BG/FF) en une dose unique (dose totale : 400/50/24 mcg), les expositions systémiques (C_{max} et ASC) étaient comparables à celles des sujets de race blanche ayant reçu la même dose unique.

- **Insuffisance hépatique**

Les propriétés pharmacocinétiques du dipropionate de bécloéthasone n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, puisque le dipropionate de bécloéthasone est métabolisé très rapidement par les enzymes estérases présentes dans le liquide intestinal, le sérum, les poumons et le foie pour former des produits plus polaires (21-monopropionate de bécloéthasone, 17-monopropionate de bécloéthasone et bécloéthasone), l'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier les propriétés pharmacocinétiques et le profil d'innocuité du dipropionate de bécloéthasone.

Les propriétés pharmacocinétiques du glycopyrronium n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, puisque le glycopyrronium est principalement éliminé

TRIMBOW^{MC} (dipropionate de bécloéthasone / glycopyrronium (sous forme de bromure) / fumarate de formotérol dihydraté)

par excrétion rénale, une insuffisance hépatique ne devrait pas entraîner une augmentation significative sur le plan clinique de l'exposition systémique au glycopyrronium.

Les propriétés pharmacocinétiques du formotérol n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, puisque le formotérol est éliminé principalement par métabolisme hépatique, une augmentation de l'exposition est prévue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

- **Insuffisance rénale**

L'exposition systémique (ASC_{0-t}) au dipropionate de béclo méthasone, à son métabolite le 17-monopropionate de béclo méthasone et au formotérol n'a pas été affectée par une insuffisance rénale légère à grave. Le glycopyrronium n'a pas été affecté chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, l'exposition systémique totale a été augmentée jusqu'à 2,5 fois chez des sujets présentant une insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m²), en raison d'une réduction significative de la quantité excrétée dans l'urine (réduction d'environ 90 % de la clairance rénale du glycopyrronium).

De plus, le débit de filtration glomérulaire (DFG, indiquant le niveau d'insuffisance rénale) avait un effet sur la biodisponibilité du glycopyrronium et du formotérol. Ainsi, une diminution de 10 % du DFG entraîne une augmentation d'environ 5 % et 4,25 % de la biodisponibilité du glycopyrronium et du formotérol, respectivement.

Les simulations effectuées avec des modèles pharmacocinétiques ont démontré que lorsque les valeurs des covariables étaient extrêmes (c.-à-d. un poids corporel inférieur à 40 kg avec un DFG inférieur à 27 ml/min/1,73 m²), l'exposition au 17-monopropionate de béclo méthasone, au glycopyrronium et au formotérol demeurent dans un intervalle environ 2,5 fois supérieure à l'exposition mesurée chez un patient typique ayant des valeurs de covariables médianes.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Avant la distribution : conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Ne pas congeler.

Après la distribution :

Contenant pressurisé de 60 actionnements : conserver à une température inférieure à 25 °C pendant une durée maximale de 2 mois.

Contenant pressurisé de 120 ou 180 actionnements : conserver à une température inférieure à 25 °C pendant une durée maximale de 4 mois.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

Ne pas utiliser ni conserver à proximité d'une source de chaleur ou d'une flamme nue.

Ne pas exposer la cartouche directement à la lumière du soleil.

Ne pas percer le contenant pressurisé.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

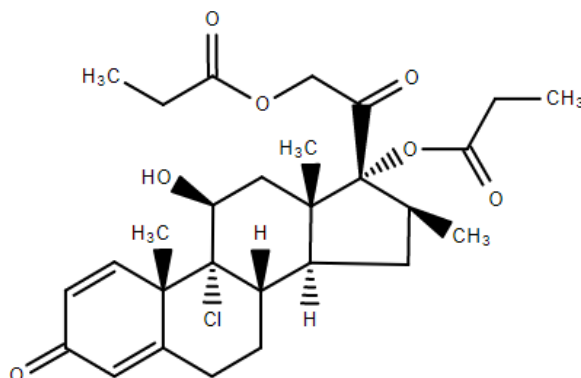
Dipropionate de béclo méthasone

Nom propre : Dipropionate de béclo méthasone

Nom chimique : [2-[(6S,9R,16R)-9-chloro-6-fluoro-11-hydroxy-10,13,16-triméthyl-3-oxo-7,8,11,12,14,15,16,17-octahydro-6H-cyclopenta[a]phénanthrène-17-yl]-2-oxoéthyl] 2,2-diméthylpropanoate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{28}H_{37}ClO_7$; 521,04 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline, blanche ou presque blanche. Pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et peu soluble dans l'alcool.

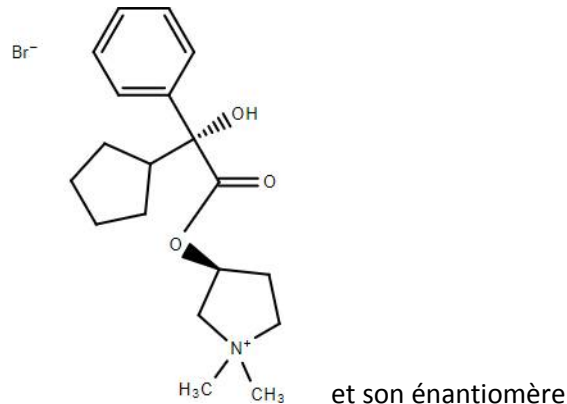
Bromure de glycopyrronium

Nom propre : Bromure de glycopyrronium

Nom chimique : bromure de 3-[(SR)-(cyclopentylhydroxyphényl)acetyl]oxy]-1,1-diméthylpyrrolidinium [RS-]

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉H₂₈BrNO₃; 398,3 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline, blanche ou presque blanche. Très soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et très légèrement soluble dans le chlorure de méthylène.

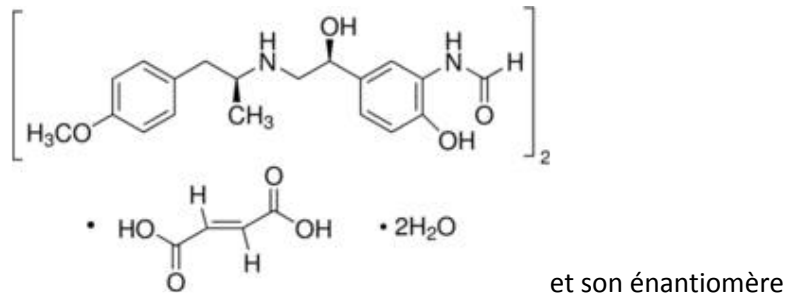
Fumarate de formotérol

Nom propre : Fumarate de formotérol dihydraté

Nom chimique : N-[2-Hydroxy-5-[1(RS)-1-hydroxy-2-[[1(1RS)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]phényl]formamide, (E)-butènedioate dihydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₂H₅₂N₄O₁₂, 2H₂O; 840,91 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : poudre blanche ou presque blanche ou légèrement jaunâtre. Légèrement soluble dans l'eau et l'éthanol, soluble dans le diméthylformamide, l'acide acétique et le méthanol, et pratiquement insoluble dans l'alcool isopropylique, le dioxane et l'acétone.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Tableau 7 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur la MPOC

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
TRILOGY	Étude de phase III, internationale, multicentrique, contrôlée par un comparateur actif, à répartition aléatoire, à double insu et à deux groupes en parallèle Témoin actif : DPB/FF	TRIMBOW par IDP : 2 bouffées BID (inhalation) (DQT : 400/40/24 mcg de DPB/BG/FF) DPB/FF par IDP : 2 bouffées BID (inhalation) (DQT : 400/24 mcg DPB/FF) 52 semaines	Total : N = 1367 TRIMBOW : N = 687 Témoin : N = 680	Total : 63,6 ans (40 à 93) TRIMBOW : 63,3 ans (40 à 93) Témoin : 63,8 ans (40 à 86)	Total : H (75,8 %) F (24,2 %) TRIMBOW : H (74,1 %) F (25,9 %) Témoin : H (77,5 %) F (22,5 %)
TRIBUTE	Étude de phase IIIb, internationale, multicentrique, contrôlée par un comparateur actif, à répartition aléatoire, à double placebo, à double insu et à deux groupes en parallèle Témoins actifs : Indacatérol/BG	TRIMBOW par IDP : 2 bouffées BID (inhalation) (DQT : 400/40/24 mcg de DPB/BG/FF) Indacatérol/BG 1 capsule DIE (DQT : 110/50 mcg [dose délivrée de 85/43 mcg]) 52 semaines	Total : N = 1532 TRIMBOW : N = 764 Témoin : N = 768	Total : 64,5 ans (41 à 87) TRIMBOW : 64,4 ans (42 à 87) Témoin : 64,5 ans (41 à 84)	Total : H (71,8 %) F (28,2 %) TRIMBOW : H (71,7 %) F (28,3 %) Témoin : H (71,9 %) F (28,1 %)

DPB = dipropionate de béclométhasone; BG = glycopyrronium (sous forme de bromure); FF = fumarate de formotérol; IDP = inhalateur-doseur pressurisé; DQT = dose quotidienne totale; BID = deux fois par jour; DIE = une fois par jour

Le programme de développement clinique de phase III pour la MPOC a été mené avec une association de DPB/BG/FF (100/10/6 mcg par actionnement mesuré). Il comprenait deux études pivots contrôlées par un comparateur actif de 52 semaines.

L'étude TRILOGY a comparé TRIMBOW à une association fixe de dipropionate de béclométhasone et de fumarate de formotérol (DPB/FF), 100/6 mcg, à raison de deux inhalations deux fois par jour (1368 patients répartis de manière aléatoire). L'étude a été conçue pour démontrer la supériorité du IDP TRIMBOW (DPB/BG/FF) par rapport au IDP BDP/FF en termes de fonction pulmonaire et de dyspnée chez les patients atteints de MPOC grave à très grave. Les critères d'évaluation principaux étaient la variation par rapport à la valeur de référence du VEMS matinal avant et 2 heures après la dose et du score focal de l'indice de dyspnée de transition (IDT) à la semaine 26. Outre d'autres critères d'évaluation secondaires clés, figuraient : la variation par rapport à la valeur de référence du score total et des scores de domaine

du questionnaire respiratoire St. George (SGRQ) à toutes les visites cliniques, la réponse au SGRQ (variation par rapport à la valeur de référence du score total ≤ -4) à la semaine 26 et à la semaine 52, l'utilisation de médicaments de secours, le taux d'exacerbations modérées et graves de la MPOC sur 52 semaines de traitement et le délai avant la première exacerbation de la MPOC modérée ou grave.

TRIBUTE était une étude de 52 semaines, contrôlée par un comparateur actif, comparant le TRIMBOW à une association fixe d'indacatérol/bromure de glycopyrronium (110/50 mcg) en poudre pour inhalation, dans une capsule dure, à raison d'une inhalation une fois par jour (1532 patients répartis de manière aléatoire). L'étude a été conçue pour démontrer la supériorité du IDP TRIMBOW par rapport au indacatérol/BG en termes de taux d'exacerbations modérées et graves de la MPOC sur 52 semaines de traitement chez les patients atteints de MPOC grave à très grave. Le critère d'évaluation principal était le nombre d'exacerbations modérées et graves de la MPOC sur 52 semaines de traitement.

Les principaux critères d'évaluation secondaires sélectionnés comprenaient : le délai avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC, le nombre d'exacerbations modérées et graves de la MPOC sur 52 semaines de traitement, la variation par rapport à la valeur de référence du score total et des scores de domaine du SGRQ à toutes les visites cliniques et au cours de la période de traitement, la réponse au SGRQ (variation par rapport à la valeur de référence du score total ≤ -4) à la semaine 26 et à la semaine 52, l'utilisation de médicaments de secours et la variation par rapport à la valeur de référence du score TEM (test d'évaluation de la MPOC) à la fin du traitement.

Les deux études ont été menées chez des patients présentant un diagnostic clinique de MPOC avec une limitation du débit d'air allant de grave à très grave (VEMS inférieur à 50 % de sa valeur prédite) et un score de symptômes de 10 ou plus selon un TEM, et au moins une exacerbation de MPOC au cours de l'année précédente. Dans les deux études, environ 20 % des patients utilisaient la chambre d'inhalation AeroChamber Plus®.

Résultats des études

Étude TRILOGY

TRIMBOW (DPB/BG/FF) a démontré une amélioration statistiquement significative de la fonction pulmonaire (telle que définie par le changement dans le VEMS mesuré avant l'administration de la dose à la semaine 26 par rapport à la valeur de référence, et le changement dans le VEMS mesuré 2 heures après l'administration de la dose par rapport à la valeur de référence; les deux critères d'évaluation principaux) par rapport au DPB/FF (voir [Tableau 8](#) et figure 1, et [Figure 1](#)).

À la semaine 26, TRIMBOW montrait une amélioration numérique, par rapport au DPB/FF, de la gravité de la dyspnée mesurée par le score focal de l'ITD (un des critères d'évaluation principaux), mais ne démontrait pas une amélioration statistiquement significative.

Des résultats comparables ont été obtenus pour la fonction pulmonaire et l'ITD aux semaines 26 et 52.

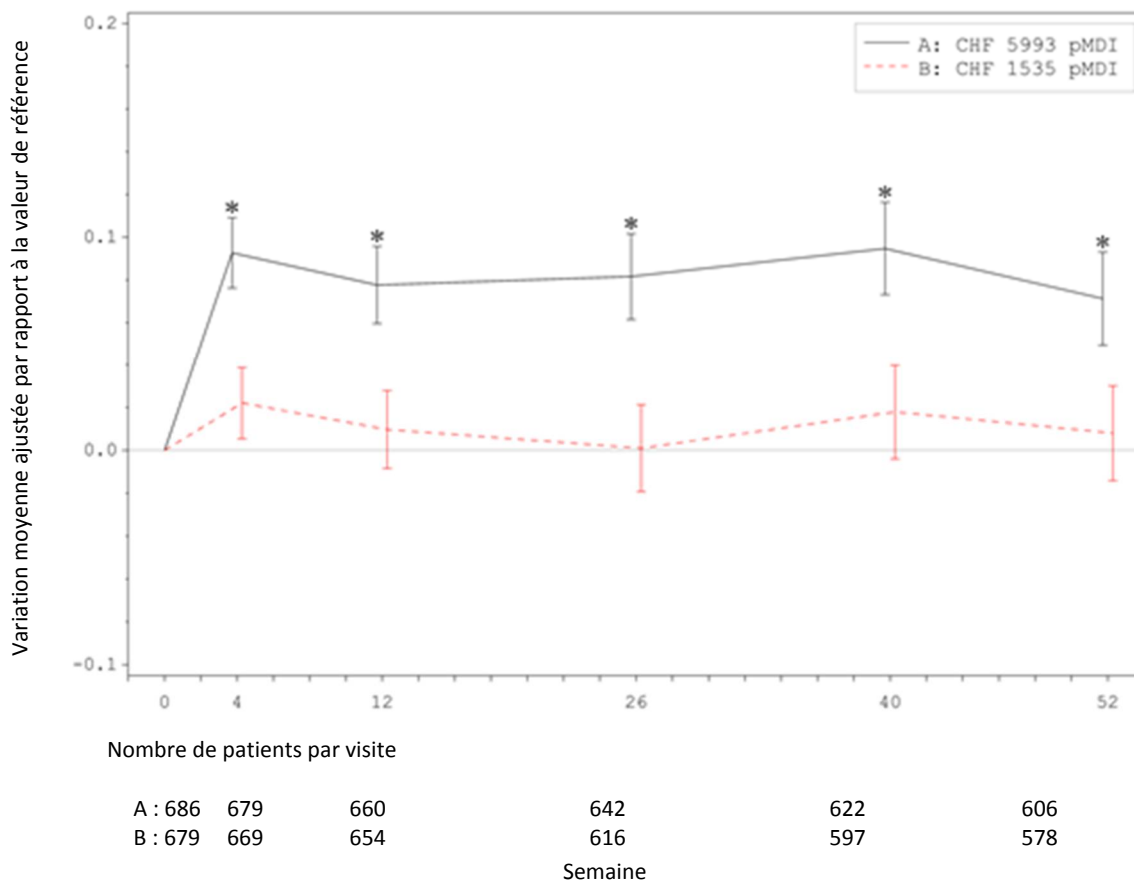
Tableau 8 Principaux critères d'évaluation de l'efficacité pour la population en intention de traiter (IDT) (étude TRILOGY)

	TRIMBOW IDP (DPB/BG/FF) 400/40/24 mcg^a N = 687	Comparateur actif IDP (DPB/FF) 400/24 mcg^a N = 680
Critères d'évaluation principaux		
Changement dans le VEMS (L) mesuré le matin avant l'administration de la dose à la semaine 26, par rapport à la valeur de référence		
n	642	616
Moyenne ajustée (IC à 95 %)	0,082 (0,062; 0,102)	0,001 (-0,019; 0,021)
Différence moyenne ajustée (IC à 95 %)	0,081 (0,052; 0,109)	
Valeur p	< 0,001	
Variation du VEMS (L) mesuré 2 heures après l'administration de la dose à la semaine 26, par rapport à la valeur de référence		
n	631	609
Moyenne ajustée (IC à 95 %)	0,261 (0,240; 0,283)	0,145 (0,123; 0,166)
Différence moyenne ajustée (IC à 95 %)	0,117 (0,086; 0,147)	
Valeur p	< 0,001	
Score focal de l'ITD à la semaine 26		
n	642	609
Moyenne ajustée (IC à 95 %)	1,71 (1,50; 1,92)	1,50 (1,29; 1,71)
Différence moyenne ajustée (IC à 95 %)	0,21 (-0,08; 0,51)	
Valeur p	0,160	

^a Dose quotidienne totale; deux inhalations de TRIMBOW (100/10/6 mcg) ou DPB/FF (100/6 mcg) administrées par voie orale deux fois par jour.

DPB = dipropionate de béclométhasone; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; FF = fumarate de formotérol; BG = glycopyrronium (sous forme de bromure); n = nombre de patients pour lesquels des données sont disponibles; N = nombre de patients dans la population en IDT; IDP = inhalateur-doseur pressurisé; ITD = indice transitionnel de dyspnée.

Figure 1 Variation moyenne ajustée du VEMS (L) mesuré le matin avant la dose, par rapport à la valeur de référence, dans la population en IDT (étude TRILOGY)



CHF 5993 par IDP = DPB/BG/FF; CHF 1535 par IDP = DPB/FF.

Remarque : Les barres représentent l'IC à 95 % et le symbole* indique une différence statistiquement significative entre les traitements (p < 0,05).

Étude TRIBUTE

TRIMBOW (DPB/BG/FF) a démontré une réduction statistiquement significative du taux annuel d'exacerbations modérées ou graves (c.-à-d. nécessitant un traitement par des antibiotiques ou un corticostéroïde ou une hospitalisation), par rapport à l'IND/BG (critère d'évaluation principal) (voir le [Tableau 9](#)). Le délai avant la première exacerbation modérée ou grave de la MPOC, ainsi que les analyses des exacerbations modérées et graves de la MPOC (considérées séparément), ont révélé une tendance vers une prolongation du délai avant le premier événement et une réduction du taux d'exacerbations, mais n'a pas atteint une signification statistique.

Bien que non significatif statistiquement, TRIMBOW a amélioré le VEMS moyen avant l'administration de la dose pendant la période de traitement de 52 semaines, par rapport à l'IND/BG, par 22 ml (p = 0,018).

Tableau 9 Principaux critères d'évaluation de l'efficacité pour la population en IDT (étude TRIBUTE)

	TRIMBOW IDP (DPB/BG/FF) 400/40/24 mcg^a N = 764	Comparateur actif IPS (indacatérol/BG) 110/50 mcg^b N = 768
Critère d'évaluation principal		
Taux d'exacerbations modérées ou graves de la MPOC		
Taux d'exacerbations ajusté par patient et par année (IC à 95 %)	0,504 (0,447; 0,569)	0,595 (0,530; 0,668)
Rapport des taux ajusté (IC à 95 %)	0,848 (0,723; 0,995)	
Valeur p	0,043	
% de réduction du taux	15,2 %	

^a Dose quotidienne totale; deux inhalations de TRIMBOW (100/10/6 mcg) administrées par voie orale deux fois par jour.

^b Dose quotidienne totale; indacatérol/BG (110/50 mcg) administré par voie orale en une inhalation, une fois par jour.

DPB = dipropionate de béclométhasone; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; FF = fumarate de formotérol; BG = glycopyrronium (sous forme de bromure); n = nombre de patients pour lesquels des données sont disponibles; N = nombre de patients dans la population en intention de traiter (IDT).

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Pharmacologie de l'innocuité

Lors d'une étude d'inhalation menée chez des chiens surveillés par télémétrie, le système cardiovasculaire était l'une des principales cibles des effets aigus de TRIMBOW (augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de la pression artérielle et modifications de l'ECG à des doses plus élevées), probablement en relation avec l'activité bêta 2-adrénergique du formotérol et l'activité anti-muscarinique du glycopyrronium. Il n'y avait aucune preuve d'effets suradditifs de la triple association par rapport aux composants individuels.

Toxicité des doses répétées

Lors des études évaluant des doses répétées de TRIMBOW par inhalation chez des rats et des chiens sur une période maximale de 13 semaines, les principaux changements observés étaient dans le système immunitaire (probablement dus aux effets systémiques du corticostéroïde, le dipropionate de béclométhasone, et de son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométhasone) et dans le système cardiovasculaire (probablement dus à l'activité anti-muscarinique du glycopyrronium et à l'activité bêta 2-adrénergique du formotérol). Le profil toxicologique de la triple association concordait avec celui de chaque composant actif, sans augmentation significative de la toxicité et sans résultat inattendu.

Cancérogénicité : Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec la triple association de dipropionate de béclo méthasone, de bromure de glycopyrronium et de fumarate de formotérol. Les données obtenues pour les différents composants actifs sont décrites ci-dessous :

Dipropionate de béclo méthasone

La cancérogénicité potentielle du dipropionate de béclo méthasone n'a pas été étudiée de manière appropriée dans des études menées sur des animaux. Il a été démontré que d'autres glucocorticoïdes (budésonide, prednisolone et acétate de triamcinolone) augmentent l'incidence des tumeurs hépatocellulaires par un mécanisme non génotoxique chez les rats.

Bromure de glycopyrronium

Le bromure de glycopyrronium n'a présenté aucune activité cancérogène dans une étude d'administration par voie orale de 26 semaines menée chez des souris transgéniques (rasH2) et une étude d'administration par inhalation de 2 ans menée chez des rats. Les doses les plus élevées de glycopyrronium qui ont été utilisées (150 mg/kg/jour chez les souris et 447 mcg/kg/jour chez les rats) ont entraîné une exposition systémique (ASC plasmatique) environ 70 à 320 fois plus élevée chez les souris et 140 fois plus élevée chez les rats, que chez l'être humain à la dose maximale recommandée de TRIMBOW en clinique.

Fumarate de formotérol

Lors d'études menées chez des souris et des rats pendant deux ans, l'administration de doses très élevées de fumarate de formotérol, dans la nourriture ou l'eau potable, a été associée à une augmentation du taux de plusieurs types de tumeurs. Chez les souris, elles comprenaient des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires (≥ 20 mg/kg) chez les femelles et ≥ 50 mg/kg chez les mâles, des léiomyomes et des léiomyosarcomes dans l'appareil reproducteur femelle (≥ 2 mg/kg/jour) et des tumeurs dans les cellules sous-capsulaires des glandes surrénales (≥ 69 mg/kg/jour). Chez les rats, le traitement a été associé à des tumeurs bénignes dans les cellules de la granulosa ou de la thèque des ovaires ($\geq 0,5$ mg/kg/jour) et des léiomyomes mésovariens (≥ 15 mg/kg/jour). Des tumeurs dans les muscles lisses de l'appareil reproducteur femelle et des effets sur les ovaires ont été signalés chez des rates et des souris ayant reçu d'autres agonistes bêta 2-adrénergiques. Ils sont probablement causés par une stimulation prolongée des récepteurs bêta 2-adrénergiques dans ces tissus.

Génotoxicité : La génotoxicité de TRIMBOW n'a pas été évaluée. Toutefois, le dipropionate de béclo méthasone, le bromure de glycopyrronium et le fumarate de formotérol, administrés séparément, étaient dépourvus d'activité génotoxique dans les tests de mutation bactérienne, les tests des aberrations chromosomiques *in vitro* (lymphocytes humains) et les tests de clastogénicité *in vivo* (test du micronoyau de la moelle osseuse chez les rats).

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Des études menées chez des rats ont démontré des effets toxiques du dipropionate de béclo méthasone et du 17-monopropionate de béclo méthasone sur la reproduction, y compris une réduction du taux de conception, de l'indice de fertilité, des paramètres de développement embryonnaire précoce (perte d'implantation), un retard d'ossification et une incidence plus élevée des anomalies viscérales. Les effets tocolytiques et anti-muscariniques, attribués à l'activité anti-muscarinique du glycopyrronium et l'activité bêta 2-adrénergique du formotérol, ont affecté les rates gravides en phase tardive de gestation et/ou en phase précoce de lactation, entraînant des pertes dans la progéniture.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTRIMBOW^{MC}

dipropionate de béclométhasone, glycopyrronium (sous forme de bromure) et fumarate de formotérol dihydraté en solution pressurisée pour inhalation

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **TRIMBOW**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **TRIMBOW**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert TRIMBOW :

TRIMBOW est utilisé chez les adultes insuffisamment traités par certaines associations de médicaments en inhalation :

- pour le traitement à long terme de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC - une maladie pulmonaire qui rend la respiration difficile), en gérant l'obstruction des voies respiratoires. Cela peut inclure la bronchite chronique (inflammation des poumons) et l'emphysème (lésions des alvéoles pulmonaires);
- pour faciliter la respiration et prévenir l'aggravation des symptômes de la MPOC (« poussées »). Vous pourriez connaître des « poussées » au cours desquelles vos symptômes s'aggravent. Si vous avez des antécédents de « poussées », TRIMBOW peut aider à les prévenir.

TRIMBOW n'est pas destiné à traiter l'asthme ni à soulager immédiatement une crise d'asthme. Utilisez un inhalateur de secours à action rapide en cas de crise d'asthme soudaine. Si vous n'en avez pas, demandez à votre professionnel de la santé de vous en prescrire un.

Comment fonctionne TRIMBOW :

TRIMBOW contient trois ingrédients médicinaux :

- dipropionate de béclométhasone, un corticostéroïde inhalé (CSI);
- glycopyrronium (sous forme de bromure), un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA);
- fumarate de formotérol dihydraté, un bêta2 agoniste à longue durée d'action (BALA).

Le dipropionate de béclométhasone appartient à un groupe de médicaments appelé les corticostéroïdes. Il réduit l'inflammation des voies respiratoires, ce qui peut soulager les problèmes respiratoires et aider à prévenir les poussées de MPOC.

Le glycopyrronium et le fumarate de formotérol dihydraté appartiennent à un groupe de médicaments appelés les bronchodilatateurs à longue durée d'action. Ces deux médicaments agissent ensemble pour dilater et détendre les muscles des voies respiratoires. Cela permet à davantage d'air d'entrer et de sortir des poumons. Cela facilite la respiration des personnes atteintes de MPOC et aide à prévenir l'essoufflement et la respiration sifflante.

TRIMBOW ne guérit pas la MPOC, mais il peut aider à la maîtriser. Il est donc important de continuer à le prendre régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Les ingrédients de TRIMBOW sont :

Ingrédients médicinaux : dipropionate de béclométhasone, glycopyrronium (sous forme de bromure) et fumarate de formotérol dihydraté.

Ingrédients non médicinaux : éthanol anhydre, acide chlorhydrique (sous forme de solution aqueuse) et norflurane.

TRIMBOW se présente sous la forme posologique suivante :

Solution pressurisée pour inhalation dans un inhalateur de dose précise (pour l'inhalation orale) : 100 mcg de dipropionate de béclométhasone / 10 mcg de glycopyrronium (sous forme de bromure) / 6 mcg de fumarate de formotérol dihydraté par actionnement mesuré (également appelée « bouffées »).

N'utilisez pas TRIMBOW dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au dipropionate de béclométhasone, au bromure de glycopyrronium, au fumarate de formotérol dihydraté ou à l'un des autres ingrédients de TRIMBOW.
- pour traiter les symptômes graves et soudains de la MPOC (essoufflement ou respiration sifflante soudains). **TRIMBOW n'est pas un inhalateur de secours et ne doit pas être utilisé pour obtenir un soulagement rapide de votre MPOC.** Vous devez utiliser un inhalateur de secours lors des poussées soudaines de MPOC. Gardez ce médicament de secours sur vous en tout temps.
- pour traiter l'asthme.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser TRIMBOW, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous utilisez régulièrement un inhalateur de secours;
- si vous fumez. Il est important de cesser de fumer si vous utilisez TRIMBOW, cela contribuera à atténuer les symptômes de la MPOC et pourrait prolonger votre espérance de vie;
- si vous souffrez de troubles cardiaques, tels que :
 - une maladie du cœur;
 - un rythme cardiaque rapide ou irrégulier ou tout autre trouble du rythme cardiaque;
 - un trouble appelé « allongement de l'intervalle QT ».
- si vous souffrez d'hypertension artérielle;
- si vous avez une mauvaise circulation sanguine vers le cœur en raison d'une obstruction ou d'un rétrécissement des vaisseaux sanguins;
- si vous savez que vous avez une dilatation anormale de la paroi d'un vaisseau sanguin (aussi appelée anévrisme);
- si vous avez pris 20 mg ou plus de prednisone par jour;
- si vous avez des problèmes de prostate ou de vessie, ou des difficultés à uriner;
- si vous avez des problèmes provenant de votre glande thyroïde;
- si vous souffrez de diabète;
- si vous avez une tumeur dans la glande surrénale (aussi appelée phéochromocytome);

- si vous avez un faible taux de potassium dans votre sang;
- si vous présentez ou risquez une diminution de la teneur minérale osseuse;
- si vous prévoyez une intervention chirurgicale ou dentaire sous anesthésie. Informez vos professionnels de la santé, y compris vos dentistes, que vous prenez TRIMBOW. Ils pourraient vous demander d'arrêter de prendre TRIMBOW au moins 12 heures avant votre intervention.
- si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques;
- si vous avez déjà dû arrêter un autre médicament pour vos problèmes respiratoires parce que vous y étiez allergique ou que celui-ci vous a causé des problèmes;
- si vous avez pris d'autres corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation;
- si vous êtes allergique à des aliments ou à des médicaments;
- si vous êtes atteint ou avez déjà été atteint de la tuberculose;
- si vous présentez ou avez des antécédents d'infections pulmonaires telles qu'une pneumonie;
- si vous souffrez d'infections chroniques ou non traitées telles que :
 - infection bactérienne;
 - infection virale;
 - infection fongique (mycose ou muguet);
 - infection parasitaire;
 - infection oculaire à herpès simplex.
- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. Votre professionnel de la santé évaluera les bénéfices pour vous et les risques pour votre enfant à naître. Consultez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte pendant que vous prenez TRIMBOW;
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Vous et votre professionnel de la santé devrez décider si vous devez allaiter ou utiliser TRIMBOW. Vous ne devez faire les deux;
- si vous souffrez de problèmes oculaires tels qu'une augmentation de la pression intraoculaire, un glaucome, des cataractes, une vision trouble ou d'autres troubles de la vision;
- si vous avez déjà souffert de convulsions.

Autres mises en garde :

N'arrêtez pas de prendre TRIMBOW sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé. Si vous arrêtez le traitement de votre propre chef, vos symptômes pourraient s'aggraver. Consultez **immédiatement** votre professionnel de la santé si au cours de votre traitement par TRIMBOW :

- vos symptômes changent, comme une augmentation de la toux, une respiration sifflante, une oppression thoracique ou un essoufflement;
- vous remarquez que vous devez utiliser votre inhalateur de secours plus souvent que d'habitude.

Ces derniers peuvent être des avertissements que votre maladie s'aggrave.

Teneur en alcool : TRIMBOW contient une petite quantité d'alcool (éthanol) dans chaque actionnement. La quantité totale dans deux bouffées de ce médicament équivaut à moins de 1 ml de vin ou de bière. La petite quantité d'alcool dans ce médicament n'aura aucun effet perceptible.

Bronchospasme paradoxal : si vous ressentez une oppression thoracique, une toux, une respiration sifflante ou une respiration sifflante ou un essoufflement juste après l'utilisation de TRIMBOW, vous pourriez souffrir d'une affection grave appelée « bronchospasme paradoxal » (obstruction soudaine des voies respiratoires). Cessez **immédiatement** d'utiliser TRIMBOW et consultez un médecin.

Problèmes oculaires : TRIMBOW peut entraîner des troubles oculaires, tels que :

- des cataractes : opacification du cristallin dans l'œil, vision floue, douleur oculaire;
- un glaucome : augmentation de la pression intraoculaire, douleur oculaire, halos autour des lumières ou des images colorées, yeux rouges. En l'absence de traitement, cela peut entraîner une perte de vision permanente.
- une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) : vision trouble ou d'autres troubles de la vision.

Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé, si vous remarquez des changements dans votre vision. Des examens de la vue réguliers pourraient être nécessaires.

Varicelle et rougeole : Évitez toute exposition à la varicelle et à la rougeole et informez votre professionnel de la santé en cas d'exposition. Ceci est important si vous prenez un médicament de type cortisone et que votre système immunitaire est affaibli (si vous avez des difficultés à combattre une infection).

Infections : TRIMBOW peut vous rendre plus sensible aux infections. En cas d'infection, il est important d'en informer **immédiatement** votre professionnel de la santé, même si l'infection est légère.

Granulomatose éosinophile avec polyangéite (GEPa) : Certaines personnes développent un syndrome pseudo-grippal appelé GEPa lorsqu'elles prennent un corticostéroïde inhalé. Informez votre professionnel de la santé si vous présentez :

- une éruption cutanée;
- des fourmillements ou un engourdissement des bras ou des jambes;
- une infection grave des sinus; et
- une aggravation des problèmes pulmonaires ou respiratoires.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : TRIMBOW peut provoquer des maux de tête ou une vision floue, ce qui peut avoir une incidence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Soyez prudent lorsque vous conduisez et utilisez des machines jusqu'à ce que vous sachiez comment TRIMBOW vous affecte.

Surveillance : Pendant votre traitement par TRIMBOW, votre professionnel de la santé pourrait surveiller :

- vos os et vos yeux;
- les effets du corticostéroïde sur votre corps;
- vos taux de glucose dans le sang, surtout si vous êtes atteint de diabète;
- vos taux de potassium dans le sang, surtout s'ils sont déjà faibles.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits qui suivent pourraient interagir avec TRIMBOW :

- autres médicaments utilisés pour traiter les problèmes respiratoires, tels que les médicaments contenant du tiotropium, de l'ipratropium, de l'aclidinium, de l'umécldinium, du salmétérol, de l'arformotérol, du vilantérol, de l'olodatérol, de l'indacatérol, de la théophylline ou de l'aminophylline;
- des médicaments appelés « anticholinergiques »;

- des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, tels que le métronidazole ou la furazolidone;
- des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole ou l'itraconazole;
- des médicaments utilisés pour traiter le VIH, comme le ritonavir ou le cobicistat;
- des médicaments appelés bêtabloquants, utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou d'autres problèmes cardiaques (par exemple, l'aténolol, le propranolol) ou le glaucome (par exemple, le timolol);
- des médicaments utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque, tels que la quinidine, le disopyramide ou le procainamide;
- des médicaments utilisés pour traiter les allergies (également appelés antihistaminiques);
- des médicaments utilisés pour traiter la dépression, tels que les antidépresseurs tricycliques (par exemple, la phénelzine) ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase (par exemple, l'amitriptyline, l'imipramine);
- des médicaments utilisés pour traiter les symptômes de la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques, tels que les phénothiazines;
- des médicaments qui diminuent le taux de potassium dans le sang, tels que certains diurétiques (également appelés « pilules d'eau »);
- des corticostéroïdes oraux, utilisés pour affaiblir le système immunitaire et traiter l'inflammation (par exemple, la prednisone);
- certains anesthésiques, utilisés pour prévenir la douleur pendant les interventions chirurgicales et autres procédures;
- procarbazine, utilisée pour traiter le cancer;
- lévodopa, utilisée pour traiter la maladie de Parkinson;
- lévothyroxine, utilisée pour traiter l'hypothyroïdie;
- ocytocine, utilisée pour favoriser le déclenchement du travail et contrôler les saignements après l'accouchement;
- disulfirame, utilisé pour traiter la dépendance à l'alcool;
- alcool.

Comment utiliser TRIMBOW :

- Lisez le [Mode d'emploi](#) pour obtenir tous les renseignements sur la façon d'utiliser TRIMBOW. Si vous avez des questions, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit et vous ne devez pas le mettre à la disponibilité d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Prenez TRIMBOW en suivant scrupuleusement les instructions de votre professionnel de la santé.
- Prenez-le quotidiennement comme prescrit, même si vous ne présentez aucun symptôme de MPOC.
- Après avoir pris votre dose, rincez-vous toujours la bouche à l'eau et recrachez-la. Ne l'avalez pas.

Dose habituelle :

La dose recommandée est de deux inhalations orales (bouffées) deux fois par jour, le matin et le soir. Elles doivent être prises au même moment chaque jour.

Surdose :

Les signes d'un surdosage de TRIMBOW peuvent inclure :

- sécheresse de la bouche;
- nausées ou vomissements;
- spasmes musculaires ou tremblements;
- maux de tête;
- battements cardiaques rapides;
- hypertension artérielle;
- somnolence;
- augmentation de la pression oculaire, causant des douleurs oculaires, des changements de vision ou une rougeur oculaire;
- augmentation du taux de sucre dans le sang;
- constipation;
- incapacité à évacuer l'urine.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous prenez soin avez pris trop de TRIMBOW, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional ou composez sans frais le 1 844 POISON-X (1-844-764-7669) de Santé Canada, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée. Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous constatez l'oubli. Cependant, s'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et reprenez votre plan de traitement régulier. Ne prenez pas plus de deux bouffées deux fois par jour.

Effets secondaires possibles de l'utilisation TRIMBOW :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TRIMBOW. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires associés à TRIMBOW peuvent inclure :

- goût anormal;
- toux;
- diarrhée;
- difficulté à avaler;
- sécheresse de la bouche;
- transpiration excessive;
- se sentir anxieux(se);
- se sentir étourdi(e);
- se sentir malade (nausée);

- symptômes grippaux (fièvre, courbatures, frissons);
- infection fongique ou virale des voies respiratoires;
- maux de tête;
- voix rauque, gorge irritée;
- indigestion;
- inflammation de la bouche et/ou de la gorge;
- manque d'énergie ou se sentir agité(e);
- spasmes musculaires, tremblements;
- saignements de nez;
- engourdissement;
- douleurs musculaires, osseuses et articulaires;
- douleur ou enflure aux mains, bras, jambes ou pieds;
- miction douloureuse ou difficile;
- éruption cutanée ou démangeaisons;
- congestion nasale ou nez qui coule;
- distension abdominale;
- difficulté à s'endormir et/ou à rester endormi(e).

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Pneumonie (infection des poumons) : douleur thoracique à la respiration ou à la toux, confusion, toux pouvant produire des mucosités, fatigue, fièvre, sueurs et tremblements, frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement		✓	
Muguet (infection à levures de la bouche ou de la gorge) : plaques blanches épaisses dans la bouche, dans la gorge ou sur la langue, mal de gorge		✓	
Infection des voies urinaires (infection du système urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure en urinant, mictions fréquentes, sang dans les urines, douleur pelvienne, forte odeur d'urine, urine trouble		✓	
Peu fréquent			
Arythmie (rythme cardiaque anormal) : rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier		✓	
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : augmentation de la soif, mictions fréquentes,		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
sécheresse cutanée, maux de tête, vision trouble et fatigue			
Hypertension artérielle (pression artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, vertiges ou évanouissements, douleur ou pression thoracique, accélération du pouls ou palpitations cardiaques		✓	
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes, constipation, sensation d'accélération du rythme cardiaque ou palpitations, fatigue, picotements ou engourdissements		✓	
Rare			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, sensation de faiblesse ou de vertiges, maux d'estomac et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Angine de poitrine (manque d'oxygène au muscle cardiaque) : gêne au niveau de l'épaule, du bras, du dos, de la gorge, de la mâchoire ou des dents, douleur ou pression dans la poitrine		✓	
Bronchospasme (rétrécissement soudain des voies respiratoires) : difficulté à respirer avec une respiration sifflante ou une toux immédiatement après l'inhalation de votre médicament			✓
Rétention urinaire (incapacité à uriner ou à vider la vessie) : miction douloureuse, douleur ou enflure dans la partie inférieure de l'abdomen		✓	
Très rare			
Cataractes : opacification du cristallin dans l'œil, vision floue, vision sombre et/ou douleur oculaire		✓	
Diminution de la fonction surrénale : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, tension artérielle basse	✓		
Glaucome : augmentation de la pression dans les yeux, douleur oculaire et maux de tête, enflure ou rougeur dans ou autour de l'œil, changements dans la vision, vision embrouillée ou floue, perte soudaine de la vision		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Ostéoporose (fracture ou affaiblissement des os) : dans des situations où les personnes en bonne santé n'auraient habituellement pas de fracture, vous pourriez ressentir une douleur soudaine à n'importe quel endroit, en particulier au poignet, à la colonne vertébrale ou à la hanche		✓	
Inconnue			
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou trop dormir, changements dans l'appétit ou le poids, sentiment d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, retrait des situations sociales, de la famille, des rassemblements et des activités entre amis, diminution de la libido et pensées liées à la mort ou au suicide. Si vous avez des antécédents de dépression, elle pourrait s'aggraver.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver à moins de 25 °C. Ne pas congeler.

Avertissement : La cartouche ne doit pas être brisée, percée ou brûlée, même lorsqu'elle paraît vide. Ne pas utiliser ni conserver à proximité de la chaleur ou d'une flamme nue. Ne pas exposer la cartouche directement à la lumière du soleil. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.

Date limite d'utilisation : Ne pas utiliser TRIMBOW après la date de péremption indiquée sur l'étiquette/l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

Une fois que vous avez reçu votre inhalateur, il doit être utilisé :

- dans les deux mois pour un inhalateur de 60 actionnements;
- dans les quatre mois pour un inhalateur de 120 ou 180 actionnements; ou
- avant la date de péremption, selon la première éventualité.

Jetez votre inhalateur après la dernière dose, conformément aux directives locales. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments non utilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

Pour en savoir plus sur TRIMBOW :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)), le site Web du distributeur : www.methapharm.com ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-287-7686.

Le présent feuillet a été rédigé par Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Date d'approbation : 2025-05-16

Mode d'emploi

Pr **TRIMBOW**^{MC}

dipropionate de béclométhasone, glycopyrronium (sous forme de bromure) et fumarate de formotérol dihydraté en solution pressurisée pour inhalation

Lisez ce mode d'emploi avant de commencer à utiliser TRIMBOW et chaque fois que vous recevez une nouvelle boîte. Il pourrait y avoir de nouveaux renseignements. Ces renseignements ne remplacent pas la consultation de votre professionnel de la santé à propos de votre problème médical ou de votre traitement.

Renseignements importants :

- **Uniquement pour inhalation par voie orale.**
- Utilisez TRIMBOW en suivant scrupuleusement les instructions de votre professionnel de la santé.
- Si vous avez des questions sur l'utilisation de votre inhalateur, adressez -vous à votre médecin ou à votre pharmacien.
- **Nettoyez votre inhalateur une fois par semaine.** Il est très important de garder le dispositif d'actionnement propre pour que le médicament ne s'accumule pas et ne bouche pas le vaporisateur. Voir les Étapes 1 à 5 de la section « **Comment nettoyer votre inhalateur TRIMBOW** ».

Pièces de votre inhalateur TRIMBOW (voir la Figure 1) :

- TRIMBOW se présente sous la forme d'une cartouche qui s'insère dans un dispositif d'actionnement doté d'un compteur ou d'un indicateur de doses.
 - **Ne pas** utiliser le dispositif d'actionnement TRIMBOW avec une cartouche de médicament d'un autre inhalateur.
 - **Ne pas** utiliser la cartouche TRIMBOW avec un dispositif d'actionnement d'un autre inhalateur.

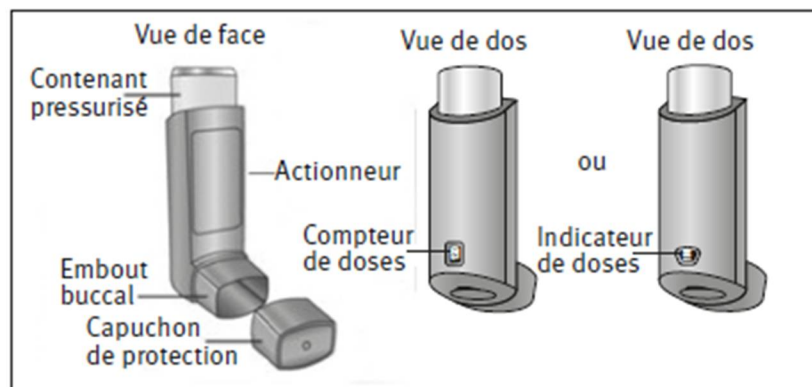


Figure 1

- TRIMBOW est disponible en trois tailles de contenants :
 - un contenant fournissant 60 bouffées;
 - un contenant fournissant 120 bouffées;
 - un contenant fournissant 180 bouffées.
- Il y a un compteur ou indicateur de doses situé au dos du dispositif d'actionnement (**voir la Figure 1**). La fenêtre du compteur ou de l'indicateur de doses vous indique le nombre de bouffées de médicament qui vous restent. Chaque fois que vous appuyez sur la cartouche, une bouffée du médicament est libérée.
 - **Si on vous a prescrit un contenant fournissant 60 bouffées ou 120 bouffées** : chaque fois, une bouffée du médicament est libérée et le compteur de dose réduit le nombre affiché d'une bouffée.
 - **Si on vous a prescrit un contenant fournissant 180 bouffées** : chaque fois qu'une bouffée du médicament est libérée, l'indicateur de dose tourne légèrement. Le nombre de bouffées restantes est affiché à des intervalles de 20 à l'aide d'une flèche. Par exemple, la flèche pointera entre 160 et 180 après que vous ayez pris 10 bouffées. Cela signifie qu'il reste 170 bouffées de médicament dans la cartouche.
- Veillez à ne pas laisser tomber l'inhalateur, car cela pourrait déclencher le compteur ou l'indicateur de dose.

Amorçage de votre inhalateur TRIMBOW :

Avant d'utiliser votre inhalateur TRIMBOW pour la première fois :

- **vous devez amorcer l'inhalateur afin d'obtenir la dose adéquate de médicament lors de son utilisation.**
- selon la taille du contenant qui vous est prescrite (60, 120 ou 180 bouffées), vérifiez que le compteur de dose indique 61 ou 121 ou que l'indicateur de dose indique 180 respectivement.

Étape 1 : Retirez le capuchon de l'embout buccal.

Étape 2 : Tenez votre inhalateur à la verticale avec l'embout buccal vers le bas.

Étape 3 : Dirigez l'embout buccal loin de vous et appuyez fermement sur le dessus de la cartouche jusqu'à ce que la cartouche s'immobilise dans le dispositif d'actionnement pour libérer une bouffée du médicament de l'embout buccal.

Étape 4 : Vérifiez le compteur de doses ou l'indicateur de doses. Si vous testez votre inhalateur pour la première fois, le compteur ou l'indicateur devrait indiquer :

60

- si vous utilisez un contenant fournissant 60 bouffées



120

- si vous utilisez un contenant fournissant 120 bouffées



180

- si vous utilisez un contenant fournissant 180 bouffées



- Une bouffée supplémentaire est fournie pour amorcer votre inhalateur lors de la première utilisation. Ne pas sauter l'amorçage.
- Réamorçez votre inhalateur s'il n'a pas été utilisé pendant plus de 14 jours.

Utilisation de votre inhalateur TRIMBOW :

- Vous pouvez utiliser TRIMBOW en position debout ou assise.
- IMPORTANT : **Ne pas** effectuer les Étapes 2 à 5 trop rapidement.

Étape 1 : Retirez le capuchon de l'embout buccal et vérifiez que l'embout buccal est propre et exempt de poussière et de saleté (**voir la Figure A**).

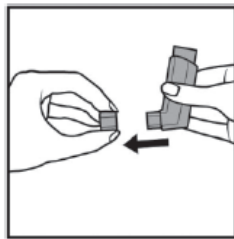


Figure A

Étape 2 : Expirez par la bouche, aussi lentement et complètement que possible, pour vider vos poumons (**voir la Figure B**).

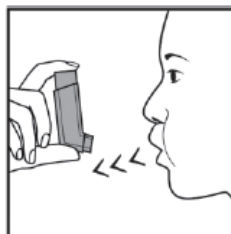


Figure B

Étape 3 : Tenez l'inhalateur à la verticale avec l'embout buccal en bas et placez l'embout buccal entre vos dents sans le mordre. Placez vos lèvres autour de l'embout buccal en gardant la langue en dessous (**voir la Figure C**).

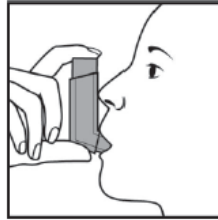


Figure C

Étape 4 : Inspirez lentement et profondément par la bouche pour remplir vos poumons d'air (cela devrait prendre environ 4 à 5 secondes). Juste après avoir commencé à inspirer, appuyez fermement sur le haut de la cartouche jusqu'à ce qu'elle s'immobilise dans le dispositif d'actionnement et qu'une bouffée de médicament soit libérée (**voir la Figure D**). Relâchez ensuite la pression sur la cartouche.

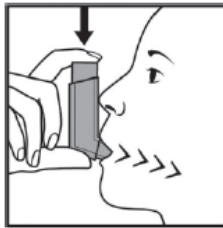


Figure D

Étape 5 : Retenez votre respiration aussi longtemps que vous le pouvez de manière confortable (**voir la Figure E**). Lorsque vous avez terminé de retenir votre souffle, retirez l'inhalateur de votre bouche et expirez lentement. N'expirez pas dans l'inhalateur.

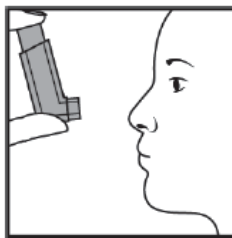


Figure E

Étape 6 : Vérifiez que le compteur de doses a réduit le nombre affiché d'une dose (pour l'inhalateur de 60 ou 120 bouffées) ou que l'indicateur de dose (pour l'inhalateur de 180 bouffées) a tourné légèrement.

Pour la deuxième bouffée de TRIMBOW, maintenez l'inhalateur en position verticale pendant environ une demi-minute, puis **répétez les Étapes 2 à 6**.

Si vous apercevez de la « brume » provenant du haut de l'inhalateur ou des côtés de votre bouche, cela signifie que TRIMBOW n'a pas pénétré dans vos poumons comme il le devrait. Prenez une autre bouffée en suivant les instructions à partir de l'Étape 2.

Si vous avez une faible prise, il serait peut-être plus facile de tenir l'inhalateur avec les deux mains. Tenez la partie supérieure de l'inhalateur avec les deux index et la partie inférieure avec les deux pouces.

Si vous avez de la difficulté à utiliser l'inhalateur lorsque vous commencez à inspirer, vous pouvez utiliser la chambre d'inhalation AeroChamber Plus®. Demandez des renseignements au sujet de ce dispositif à votre médecin ou votre pharmacien.

Il est important que vous lisiez la notice fournie avec votre chambre d'inhalation AeroChamber Plus® et que vous suiviez attentivement les instructions d'utilisation et de nettoyage de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus®.

Étape 7 : Remettez le capuchon sur l'embout buccal immédiatement après l'utilisation.

Étape 8 : Rincez-vous la bouche à l'eau et recrachez-la. Ne l'avalez pas. Ceci permet de prévenir les infections fongiques dans la bouche et la gorge.

Comment nettoyer votre inhalateur TRIMBOW :

Nettoyez votre inhalateur une fois par semaine. Il est très important de garder l'inhalateur propre pour que le médicament ne s'accumule pas et ne bouche pas le vaporisateur.

Étape 1 :

- **Ne pas** retirer la cartouche du dispositif d'actionnement. Elle doit demeurer dans le dispositif d'actionnement pendant le nettoyage.
- **Ne pas** utiliser de l'eau ou d'autres liquides pour nettoyer votre inhalateur.

Étape 2 : Retirez le capuchon de l'embout buccal en l'éloignant de votre inhalateur.

Étape 3 : Essuyez l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et de l'inhalateur avec un chiffon ou un mouchoir propre et sec.

Étape 4 : Inspectez l'embout buccal pour vous assurer que le médicament qui pourrait s'y être accumulé a été complètement enlevé. S'il y a une accumulation, répétez l'Étape 3.

Étape 5 : Remettez le capuchon sur l'embout buccal.

Quand obtenir un nouvel inhalateur :

Vous devez obtenir un nouvel inhalateur lorsque le compteur ou l'indicateur de doses indique le nombre 20. Arrêtez d'utiliser l'inhalateur lorsque le compteur ou l'indicateur indique 0, car le volume de médicament restant dans l'inhalateur pourrait être insuffisant pour vous donner une bouffée complète.

Date d'approbation : 2025-05-16