

Trimbow

M R F

Chiesi Pharma

Inhalationsspray, lösning 87 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram
(Färglös till gulaktig lösning.)

Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med antikolinergika inkl. trippelkombinationer med kortikosteroider.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Beklometasondipropionat (vattenfritt)

Formoterol

Glykopyrronium

ATC-kod:

R03AL09

Läkemedel från Chiesi Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-03-24

Indikationer

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Underhållsbehandling hos vuxna patienter med måttlig till svår KOL som inte uppnår adekvat kontroll med en kombination av inhalationssteroid och långverkande beta2-agonist eller en kombination av en långverkande beta2-agonist och långverkande muskarin-antagonist (för effekt på symtom- och exacerbationskontroll se avsnitt Farmakodynamik).

Astma

Underhållsbehandling av astma hos vuxna som inte uppnår adekvat kontroll med underhållsbehandling bestående av en kombination av en långverkande beta2-agonist och en medelhög dos inhalerad kortikosteroid, och som har upplevt minst en exacerbation av astma under det senaste året.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Rekommenderad dos är två inhalationer två gånger dagligen. Maximal dos är två inhalationer två gånger dagligen.

Patienterna ska uppmanas att ta Trimbow varje dag även när de är asymtomatiska.

Om symtom uppträder under perioden mellan doser ska en inhalerad, kortverkande beta2-agonist användas för omedelbar symtomlindring.

Astma

Vid val av styrkan på startdosen av Trimbrow (87/5/9 mikrogram eller

172/5/9 mikrogram) ska sjukdomens svårighetsgrad, tidigare astmabehandling, inklusive dosen av inhalationssteroider (ICS), patientens nuvarande kontroll av sina astmasymtom och dess risk för framtida exacerbation övervägas.

Nedtrappning av behandlingen

Patienterna ska regelbundet bedömas på nytt av läkare så att doserna beklometason/formoterol/glykopyrronium förblir optimala och endast ändras på läkares inrådan. Doserna ska titreras till de lägsta doserna vid vilken effektiv kontroll av astmasymtom bibehålls.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (65 år och äldre).

Nedsatt njurfunktion

Trimbrow kan användas vid den rekommenderade dosen till patienter med lindrigt (glomerulär filtrationshastighet [GFR] ≥ 50 till < 80 ml/min/1,73 m²) till måttligt (GFR ≥ 30 till < 50 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion. Användning till patienter med svårt nedsatt (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) njurfunktion eller dialyskrävande terminal njursvikt (GFR < 15 ml/min/1,73 m²), särskilt associerad med avsevärd viktninskning, ska endast övervägas om den förväntade nyttan uppväger den möjliga risken (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga relevanta uppgifter om användning av Trimbow för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (klassad som Child-Pugh klass C) och läkemedlet bör användas med försiktighet för dessa patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Pediatrik population

KOL

Det finns ingen relevant användning av Trimbow för en pediatrik population (under 18 år) för indikationen KOL.

Astma

Säkerhet och effekt för Trimbow för den pediatrika populationen (under 18 års ålder) har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Användning för inhalation.

För att säkerställa korrekt administrering av läkemedlet ska läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal visa patienten hur inhalatorn används, och även regelbundet kontrollera att patienten inhalerar på rätt sätt (se "*Bruksanvisning*" nedan). Patienten ska uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant och följa bruksanvisningen i den.

Detta läkemedel är försett med en dosräknare/-indikator på inhalatorns baksida som visar hur många spraydoser som finns

kvar. För tryckbehållare med 60 och 120 spraydoser avges en dos läkemedel varje gång patienten trycker ned behållaren och dosräknaren räknar ned en spraydos. För tryckbehållare med 180 spraydoser avges en spraydos läkemedel varje gång patienten trycker ned behållaren och dosindikatorn roterar något. Antal kvarvarande spraydoser visas i intervall på 20.

Patienten ska uppmanas att inte tappa inhalatorn eftersom det kan medföra att dosräknaren räknar ned.

Bruksanvisning

Förberedelse av inhalatorn

Innan inhalatorn används för första gången ska patienten trycka ut en spraydos i luften för att säkerställa att inhalatorn fungerar korrekt. Dosräknaren/-indikatorn ska visa 61, 121 respektive 180 innan inhalatorerna med 60, 120 eller 180 spraydoser testas. Efter testet ska dosräknaren/-indikatorn visa 60, 120 eller 180.

Användning av inhalatorn

Patienten ska stå eller sitta upprätt vid inhalering från inhalatorn. Följ nedanstående steg.

VIKTIGT: Patientens ska inte utföra steg 2 till 5 för snabbt:

1. Patientens ska avlägsna skyddslocket från munstycket och kontrollera att munstycket är rent och fritt från damm och smuts och andra främmande föremål.
2. Patientens ska andas ut långsamt och tömma lungorn så mycket som möjligt på luft.
3. Patientens ska hålla inhalatorn lodrätt med metallbehållaren uppåt och placera munstycket mellan tänderna utan att bita i

munstycket. Läpparna ska sedan slutas runt munstycket med tungan under det.

4. Patienten ska samtidigt andas in långsamt och djupt genom munnen tills lungorna är fulla av luft (det bör ta cirka 4-5 sekunder). Omedelbart efter att inandningen har påbörjats ska patienten bestämt trycka ned den övre delen av inhalatorn för att avge en dos.
5. Därefter ska patienten hålla andan så länge som möjligt, sedan avlägsna inhalatorn från munnen och andas ut långsamt. Patienten ska inte andas ut genom inhalatorn.
6. Patienten ska sedan kontrollera dosräknaren/-indikatorn för att säkerställa att den har räknat ned.

För att inhalera den andra dosen ska patienten hålla inhalatorn upprätt i ungefär 30 sekunder och upprepa steg 2 till 6.

Om det kommer ut spraydimma efter inhalering, antingen från inhalatorn eller via mungiporna, ska förfarandet upprepas från steg 2.

Patienten ska stänga inhalatorn efter användning genom att sätta tillbaka skyddslocket på munstycket och kontrollera dosräknaren/-indikatorn.

Patienten ska skölja munnen, gurgla med vatten utan att svälja eller borsta tänderna efter inhalering (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Tidpunkt för byte av inhalator

Patienten ska rådas att skaffa en ny inhalator när dosräknaren/-indikatorn visar siffran 20 och sluta att använda inhalatorn när dosräknaren/-indikatorn visar 0 eftersom eventuell kvarvarande lösning i behållaren kan vara otillräcklig för att avge en fullständig dos.

Ytterligare anvisningar för specifika patientgrupper

För patienter med svaga händer kan det underlätta att hålla inhalatorn med båda händerna. Båda pekfingrarna ska då placeras på den övre delen av inhalatorn och båda tummarna på inhalatorns underdel.

Patienter som tycker det är svårt att synkronisera aerosolsprayning med inandningen kan använda andningsbehållaren AeroChamber Plus och se till att den är rengjord på lämpligt sätt enligt bipacksedeln. Patienten ska få information från läkare eller apotekspersonal om lämplig användning och skötsel av inhalatorn och andningsbehållaren och patienternas teknik ska kontrolleras för att säkerställa optimal tillförsel av den inhalede aktiva substansen till lungorna. För patienter som använder AeroChamber Plus kan detta uppnås med ett kontinuerligt, långsamt och djupt andetag genom andningsbehållaren utan någon fördröjning mellan sprayning och inhalation. Alternativt kan patienten helt enkelt andas in och ut (genom munnen) efter sprayningen, enligt andningsbehållarens bipacksedel, för att få i sig läkemedlet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Rengöring

För regelbunden rengöring av inhalatorn ska patienten avlägsna munstyckets skyddslock varje vecka och torka av munstyckets utsida och insida med en torr trasa. Patienten ska inte avlägsna

tryckbehållaren från inhalatorn och inte använda vatten eller andra vätskor för rengöring av munstycket.

Varningar och försiktighet

Ej för akut användning

Detta läkemedel är inte avsett för behandling av akuta episoder av bronkospasm eller en akut exacerbation av sjukdom (dvs. vidbehovsbehandling).

Överkänslighet

Omedelbara överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering. Om tecken på allergiska reaktioner uppstår, särskilt angioödem (inklusive andningssvårigheter eller sväljsvårigheter, svullnad av tunga, läppar och ansikte), urtikaria eller hudutslag, ska behandlingen sättas ut omedelbart och alternativ behandling sättas in.

Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm kan förekomma med omedelbar ökning av väsande andning och andnöd efter dosering. Den ska behandlas omedelbart med en snabbverkande inhalerad bronkdilaterare (vidbehovsläkemedel). Behandlingen ska sättas ut omedelbart, patienten utvärderas och alternativ behandling sättas in vid behov.

Försämrad sjukdom

Rekommendationen är att behandling inte bör avbryts abrupt. Om behandlingen inte har någon effekt ska patienten fortsätta behandlingen men uppsöka läkare. Ökad vidbehovsanvändning av bronkdilaterare tyder på en försämring av den underliggande sjukdomen och motiverar en omprövning av behandlingen. Plötslig

eller progressiv försämring av symtomen är potentiellt livshotande och patienten ska genomgå akut medicinsk utvärdering.

Kardiovaskulära effekter

På grund av den långverkande beta2-agonisten och den långverkande muskarinantagonisten ska Trimbrow användas med försiktighet till patienter med hjärtarytmier, särskilt atrioventrikulärt block av tredje graden och takyarytmier (accelererade och/eller oregelbundna hjärtslag, inklusive förmaksflimmer), idiopatisk subvalvulär aortastenosis, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, svår hjärtsjukdom (särskilt akut hjärtinfarkt, ischemisk hjärtsjukdom, kronisk hjärtsvikt), ocklusiva vaskulära sjukdomar (särskilt arterioskleros), arteriell hypertoni och aneurysm.

Försiktighet bör även iakttas vid behandling av patienter med känd eller misstänkt förlängning av QTc-intervallet (QTc > 450 millisekunder för män eller > 470 millisekunder för kvinnor), antingen medfödd eller inducerad av läkemedel. Patienter diagnostiserade med de beskrivna kardiovaskulära tillstånden uteslöts från kliniska studier med Trimbrow. Begränsade data från astmapatienter med kardiovaskulära komorbiditeter eller riskfaktorer tyder på att dessa patienter även löper högre risk för biverkningar som lokala svampinfektioner eller dysfoni (se avsnitt Biverkningar).

Om anestesi med halogenerade anestesimedel planeras ska det säkerställas att Trimbrow inte administreras under minst 12 timmar före start av anestesi, eftersom risk för hjärtarytmier föreligger.

Försiktighet krävs även vid behandling av patienter med tyreotoxikos, diabetes mellitus, feokromocytom och obehandlad hypokalemi.

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalationssteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalationssteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

Systemiska kortikosteroideffekter

Systemiska effekter kan förekomma med alla inhalationssteroider, särskilt vid höga doser ordinerade under längre perioder. Den dagliga dosen av Trimbrow motsvarar en medelhög dos inhalationssteroid; det är dessutom mycket mindre troligt att dessa effekter uppstår än med orala kortikosteroider. Följande systemiska effekter kan uppstå: Cushings syndrom, cushingoida tecken,

binjuresuppression, tillväxthämning, minskad bentäthet och, mer sällsynt, olika psykologiska eller beteendemässiga reaktioner, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression (särskilt hos barn). Därför är det viktigt att patienten kontrolleras regelbundet och att dosen inhalationssteroider minskas till den lägsta dos som bibehåller en effektiv astmakontroll (se avsnitt Dosering).

Trimbaw bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos och till patienter med svamp- och virusinfektioner i luftvägarna.

Hypokalemi

Behandling med beta2-agonist kan orsaka potentiellt allvarlig hypokalemi, som riskerar att leda till negativa kardiovaskulära effekter. Särskild försiktighet rekommenderas för patienter med svår sjukdom eftersom denna effekt kan förstärkas vid hypoxi. Hypokalemi kan även förstärkas vid samtidig behandling med andra läkemedel som kan inducera hypokalemi, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika (se avsnitt Interaktioner).

Försiktighet rekommenderas även när flera kortverkande bronkdilaterare används. Det rekommenderas att kaliumnivåer i serum kontrolleras i sådana situationer.

Hyperglykemi

Inhalation av formoterol kan orsaka en ökning av blodglukosnivåer. Därför ska blodglukosnivån kontrolleras enligt fastställda riktlinjer för patienter med diabetes.

Antikolinerg effekt

Glykopyrronium bör användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller urinretention. Patienten ska informeras om tecken och symtom på akut trångvinkelglaukom och ska uppmanas att avbryta behandlingen och kontakta läkare omedelbart om något av dessa tecken eller symtom utvecklas.

Dessutom rekommenderas inte långvarig samtidig administrering med andra antikolinerga läkemedel på grund av den antikolinerga effekten av glykopyrronium (se avsnitt Interaktioner).

Patienter med svårt nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med dialyskrävande terminal njursvikt, särskilt associerad med betydande viktminskning, ska Trimbrow endast användas om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt Farmakokinetik). Dessa patienter ska övervakas för tecken på potentiella biverkningar.

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska Trimbrow endast användas om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt Farmakokinetik). Dessa patienter ska övervakas för tecken på potentiella biverkningar.

Förebyggande av orofaryngeala infektioner

För att minska risken för orofaryngeal candidainfektion bör patienter uppmanas att skölja munnen, gurgla med vatten utan att svälja det eller borsta tänderna efter inhalation av den ordinerade dosen.

Synrubbnig

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Nedtrappning av behandlingen

Patienterna ska regelbundet bedömas på nytt av läkare så att doserna beklometason/formoterol/glykopyrronium förblir optimala och endast ändras på läkares inrådan. Doserna ska titreras till de lägsta doserna som bibehåller effektiv astmakontroll.

Etanolinnehåll

Detta läkemedel innehåller 8,856 mg etanol per spraydos, vilket motsvarar 17,712 mg per dos bestående av två spraydoser. Det finns en teoretisk risk för interaktion särskilt hos känsliga patienter som tar disulfiram eller metronidazol.

Interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Eftersom glykopyrronium huvudsakligen elimineras via njurarna kan läkemedelsinteraktion potentiellt inträffa med läkemedel som påverkar renala utsöndringsmekanismer (se avsnitt Farmakokinetik). Effekten av hämning av organisk katjontransport (med cimetidin som probhämmare av transportproteinerna OCT2 och MATE1) i njurarna på dispositionen av inhalerat glykopyrronium ledde till en begränsad ökning med 16 % av total systemisk exponering (AUC_{0-t}) och en liten minskning av njurclearance med 20 % vid samtidig administrering av cimetidin.

Beklometason är mindre beroende av CYP3A-metabolism än vissa andra kortikosteroider och interaktioner är i allmänhet osannolika. Risken för systemiska effekter vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (t.ex. ritonavir, kobicistat) kan dock inte uteslutas, och därför rekommenderas försiktighet och lämplig övervakning vid samtidig användning med sådana läkemedel.

Farmakodynamiska interaktioner

Relaterade till formoterol

Icke-kardioselektiva betablockerare (inklusive ögondroppar) ska undvikas hos patienter som tar inhalerat formoterol. Om de administreras av starka medicinska skäl kommer effekten av formoterol att minska eller utebli helt.

Samtidig användning av andra beta-adrenerga läkemedel kan potentiellt ha additiva effekter och därför krävs försiktighet när andra beta-adrenerga läkemedel föreskrivs samtidigt med formoterol.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, antihistaminer, monoaminoxidashämmare, tricykliska antidepressiva medel och fenotiaziner kan förlänga QT-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier. Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol försämra hjärttoleransen för beta2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare, inklusive medel med likartade egenskaper som t.ex. furazolidon och prokarbazin, kan ge upphov till hypertensiva reaktioner.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som får samtidig anestesi med halogenerade kolväten.

Samtidig behandling med xantinderivat, steroider eller diuretika kan förstärka en möjlig hypokalemisk effekt av beta2-agonister (se avsnitt Varningar och försiktighet). Hypokalemi kan öka benägenheten för arytmier hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

Relaterade till glykopyrronium

Långvarig samtidig administrering av Trimbow och andra antikolinerga läkemedel har inte studerats och rekommenderas därför inte (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av eller bevis på säkerhetsproblem vid användning av drivgasen norfluran (HFA134a) under graviditet eller amning. Studier av effekten av HFA134a på reproduktionsfunktionen och den embryofetala utvecklingen hos djur visade dock inga kliniskt relevanta biverkningar.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Trimbow i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Det är känt att glukokortikoider orsakar effekter i den tidiga gestationsfasen, medan beta2-sympatomimetika som formoterol har tokolytiska effekter. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Trimbow under graviditet och förlossning.

Trimbow bör endast användas under graviditet om den förväntade nyttan för patienten uppväger den möjliga risken för fostret. Spädbarn och nyfödda som fötts av kvinnor som får avsevärda doser ska observeras för tecken på binjuresuppression.

Amning

Det finns inga relevanta kliniska data om användning av Trimbow under amning.

Glukokortikoider utsöndras i bröstmjolk. Det är rimligt att anta att beklometasondipropionat och dess metaboliter också utsöndras i bröstmjolk.

Det är okänt om formoterol eller glykopyrronium (inklusive metaboliter) utsöndras i bröstmjolk men de har detekterats i mjölk från digivande djur. Antikolinerga medel som glykopyrronium skulle kunna undertrycka mjölkproduktionen.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Trimbow efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga specifika studier har utförts med Trimbow med avseende på säkerhet för fertilitet. Djurstudier har visat försämrad fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Trimbow har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter med KOL eller astma är: dysfoni (0,3 % respektive 1,5 %) och oral candidainfektion (0,8 % respektive 0,3 %), som vanligtvis förknippas med inhalationssteroider, muskelspasmer (0,4 % respektive 0,2 %), som härrör från den långverkande beta2-agonistkomponenten, samt muntorrhet (0,4 % respektive 0,5 %), som är en typisk antikolinerg effekt. Astmapatienter tenderar att främst drabbas av biverkningar under de första 3 månaderna efter behandlingsstart och mindre ofta efter en längre tids användning (efter 6 månaders behandling).

Biverkningar i tabellform

Biverkningar associerade med beklometasondipropionat/formoterol/glykopyrronium som uppstått under kliniska studier och efter marknadsföring, såväl som biverkningar som anges för de enskilda marknadsförda komponenterna, anges nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA - klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Pneumoni (hos KOL-patienter), faryngit, oral candidainfektion, urinvägsinfektion ¹ , nasofaryngit ¹	Vanliga
		Mindre vanliga

MedDRA - klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
	Influensa ¹ , oral svampinfektion, orofaryngeal candidainfektion, esofageal candidainfektion, fungal (oro)faryngit, sinuit ¹ , rinit ¹ , gastroenterit ¹ , vulvovaginal candidainfektion ¹	
	Infektion i nedre andningsvägar (svamp)	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet	Granulocytopeni ¹	Mindre vanliga
	Trombocytopeni ¹	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Allergisk dermatit ¹	Mindre vanliga
	Överkänslighetsreaktioner inklusive erytem, ödem i läppar, ansikte, ögon och svalg	Sällsynta
Endokrina systemet	Binjuresuppression ¹	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi, hyperglykemi	Mindre vanliga
	Minskad aptit	Sällsynta
Psykiska störningar	Rastlöshet ¹	Mindre vanliga
	Psykomotorisk hyperaktivitet ¹ ,	Ingen känd frekvens

MedDRA - klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
	sömnstörningar ¹ , oro, depression ¹ , aggression ¹ , beteendeförändringar (huvudsakligen hos barn) ¹	
	Sömnlöshet	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Tremor, yrsel, dysgeusi ¹ , hypoestesi ¹	Mindre vanliga
	Hypersomni	Sällsynta
Ögon	Dimsyn ¹ (se även avsnitt Varningar och försiktighet)	Ingen känd frekvens
	Glaukom ¹ , katarakt ¹	Mycket sällsynta
Öron och balansorgan	Otosalpingit ¹	Mindre vanliga
Hjärtat	Förmaksflimmer, förlängt QT-intervall på EKG, takykardi, takyarytmi ¹ , hjärtklappningar	Mindre vanliga
	Angina pectoris (stabil ¹ och instabil), extrasystolier (ventrikulära ¹ och supraventrikulära),	Sällsynta

MedDRA - klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
	nodal rytm, sinusbradykardi	
Blodkärl	Hyperemi ¹ , rodnande ¹ , hypertoni ¹	Mindre vanliga
	Extravasering	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dysfoni	Vanliga
	Status asthmaticus ¹ , hosta, produktiv hosta ¹ , halsirritation, näsblod ¹ , faryngealt erytem	Mindre vanliga
	Paradoxal bronkospasm ¹ , exacerbation av astma, orofaryngeal smärta, faryngeal inflammation, torr hals	Sällsynta
	Dyspné ¹	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré ¹ , muntorrhet, dysfagi ¹ , illamående, dyspepsi ¹ , brännande känsla i läpparna ¹ , karies ¹ , (aftös) stomatit	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag ¹ , urtikaria, pruritus, hyperhidros ¹	Mindre vanliga
	Angioödem ¹	Sällsynta

MedDRA - klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer, myalgi, smärta i extremitet ¹ , muskuloskeletal bröstsmärta ¹	Mindre vanliga
	Tillväxthämning ¹	Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Dysuri, urinretention, nefrit ¹	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ¹	Mindre vanliga
	Asteni	Sällsynta
	Perifert ödem ¹	Mycket sällsynta
Undersökningar	Ökad nivå av C-reaktivt protein ¹ , ökad nivå av trombocyter ¹ , ökad nivå av fria fettsyror ¹ , ökad nivå av insulin i blodet ¹ och ökad nivå av ketonkroppar i blodet ¹ , minskning av kortisolnivån ¹	Mindre vanliga
	Blodtrycksökning ¹ , blodtryckssänkning ¹	Sällsynta
	Minskad bentäthet ¹	Mycket sällsynta

¹ Biverkningar rapporterade i produktresumén för åtminstone en av de enskilda komponenterna, men som inte observerats som biverkning under den kliniska utvecklingen av Trimbow.

Bland de observerade biverkningarna förknippas följande biverkningar vanligtvis med:

Beklometasondipropionat

Pneumoni, orala svampinfektioner, svampinfektion i nedre andningsvägar, dysfoni, halsirritation, hyperglykemi, psykiska störningar och minskad kortisolnivå, dimsyn.

Formoterol

Hypokalemi, hyperglykemi, tremor, hjärtklappningar, muskelspasmer, förlängt QT-intervall på EKG, höjt blodtryck, sänkt blodtryck, förmaksflimmer, takykardi, takyarytmi, kärlkramp (stabil och instabil), ventrikulära extraslag och nodal rytm.

Glykopyrronium

Glaukom, förmaksflimmer, takykardi, hjärtklappningar, muntorrhet, karies, dysuri, urinretention, urinvägsinfektion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Överdoser av Trimbow kan ge upphov till tecken och symtom som beror på de enskilda komponenternas farmakologiska effekt, inklusive de som observeras vid överdoser av andra beta2-agonister eller antikolinerga medel, och överensstämmer med de kända effekterna av inhalationssteroider (se avsnitt Varningar och försiktighet). Om överdoser inträffar ska patientens symtom hanteras med stödjande behandling och lämplig övervakning vid behov.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Trimbow innehåller beklometasondipropionat, formoterol och glykopyrronium (BDP/FF/G) i en lösning som ger en aerosol med extrafina partiklar med en genomsnittlig massmedian av aerodynamisk diameter (MMAD) på cirka 1,1 mikrometer och samdeposition av de tre komponenterna. Aerosolpartiklarna i Trimbow är i genomsnitt mycket mindre än de partiklar som erhålls med icke-extrafina formuleringar. För beklometasondipropionat resulterar detta i en kraftfullare effekt än formuleringar som ger icke-extrafina partiklar (100 mikrogram extrafint beklometasondipropionat i Trimbow motsvarar 250 mikrogram beklometasondipropionat i en icke-extrafin formulering).

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat som inhalation i rekommenderade doser har en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungorna vilket resulterar i minskade symtom med färre biverkningar än vid systemisk administrering av kortikosteroider. Glukokortikoider används i stor utsträckning för att hämma inflammation vid kroniska inflammatoriska luftvägssjukdomar. Deras verkan medieras genom bindning av glukokortikoidreceptorer i cytoplasman vilket resulterar i ökad transkription av gener som kodar för antiinflammatoriska protein.

Formoterol

Formoterol är en selektiv beta2-adrenerg agonist som ger en avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är snabb med ett effekttillslag inom 1-3 minuter efter inhalation och har en duration på 12 timmar efter en enkeldos.

Glykopyrronium

Glykopyrronium är en långverkande antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer (antikolinergikum) som används för inhalation som bronkdilaterande behandling. Glykopyrronium verkar genom att blockera acetylkolins bronksammandragande effekt på glattmuskelceller, och vidgar därmed luftvägarna. Glykopyrroniumbromid är en antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer som visats ha en mer än 4 gånger högre selektivitet för humana M3-receptorer än för humana M2-receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

KOL

Det kliniska utvecklingsprogrammet i fas III för KOL genomfördes med BDP/FF/G 87/5/9 och inkluderade två 52-veckors studier med aktiv kontroll. Studien TRILOGY jämförde BDP/FF/G med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 mikrogram med två inhalationer två gånger dagligen (1 368 randomiserade patienter). Studien TRINITY jämförde BDP/FF/G med tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen. Dessutom jämfördes effekterna med en trippelkombination extempore med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 mikrogram (motsvarande en avgiven dos på 84,6/5,0 mikrogram) med två inhalationer två gånger dagligen plus tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen (2 691 randomiserade patienter). Båda studierna utfördes på patienter med klinisk diagnos på KOL med svår till mycket svår luftflödesbegränsning (FEV_1 mindre än 50 % förväntat) med symtom bedömda som motsvarande minst 10 poäng i KOL-testet COPD Assessment Test (CAT) och med minst en KOL-exacerbation under föregående år. Cirka 20 % av patienterna i de två studierna använde andningsbehållaren AeroChamber Plus.

Dessutom utfördes två fas IIIb-studier för att stödja klinisk effekt och säkerhet för BDP/FF/G. TRISTAR var en 26-veckors öppen studie med aktiv kontroll, i vilken BDP/FF/G jämfördes med en fast extemporekombination av flutikason och vilanterol 92/22 mikrogram inhalationspulver, en inhalation en gång dagligen plus tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen (1 157 randomiserade patienter). TRIBUTE var en 52-veckors studie med aktiv kontroll i vilken BDP/FF/G jämfördes med en fast kombination av indakaterol/glykopyrronium 85/43 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen (1

532 randomiserade patienter). Båda studierna utfördes i en liknande population KOL-patienter som i TRILOGY- och TRINITY-studierna.

Minskning av KOL-exacerbationer

Jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol minskade BDP/FF/G frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer under 52 veckor med 23 % (frekvens: 0,41 jämfört med 0,53 händelser per patient/år, $p = 0,005$). Jämfört med tiotropium minskade BDP/FF/G frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer under 52 veckor med 20 % (frekvens: 0,46 jämfört med 0,57 händelser per patient/år, $p = 0,003$). Jämfört med en fast kombination av indakaterol och glykopyrronium så minskade BDP/FF/G frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer under 52 veckor med 15 % (frekvens 0,50 jämfört med 0,59 händelser per patient/år, $p = 0,043$). Jämfört med tiotropium minskade BDP/FF/G även frekvensen av svåra exacerbationer (dvs. exklusive måttliga exacerbationer) med 32 % (frekvens: 0,067 jämfört med 0,098 händelser per patient/år, $p = 0,017$). Inga skillnader observerades vid jämförelse mellan BDP/FF/G med trippelkombinationen extempore av beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination plus tiotropium (frekvens av måttliga/svåra exacerbationer: 0,46 jämfört med 0,45 händelser per patient/år).

Dessutom förlängde BDP/FF/G signifikant tiden till första exacerbation (riskkvot 0,80 respektive 0,84, $p = 0,020$ respektive 0,015) jämfört med både en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol och med tiotropium, men inga skillnader mellan BDP/FF/G och trippelkombinationen extempore med beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination plus tiotropium (riskkvot 1,06).

Effekter på lungfunktion

FEV₁ före dos

Jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol förbättrade BDP/FF/G FEV₁ före dos med 81 ml efter 26 veckors behandling och med 63 ml efter 52 veckors behandling. Jämfört med tiotropium förbättrade BDP/FF/G FEV₁ före dos med 51 ml efter 26 veckors behandling och med 61 ml efter 52 veckors behandling. Dessa förbättringar var statistiskt signifikanta ($p < 0,001$). Jämfört med en fast kombination av indakaterol och glykopyrronium så förbättrade BDP/FF/G genomsnittlig FEV₁ före dos under den 52 veckor långa behandlingsperioden med 22 ml ($p = 0,018$). Liknande förbättring även om denna inte statistiskt signifikant observerades vecka 26 och 52. Inga skillnader observerades vid jämförelse mellan BDP/FF/G och trippelkombinationen extempore av beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination plus tiotropium (skillnad på 3 ml i FEV₁ före dos efter 52 veckors behandling).

FEV₁ 2 timmar efter dos

Jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol förbättrade BDP/FF/G FEV₁ 2 timmar efter dos med 117 ml efter 26 veckors behandling och med 103 ml efter 52 veckors behandling ($p < 0,001$). Detta effektmått mättes endast i studien TRILOGY.

Inspiratorisk kapacitet (IC)

Jämfört med tiotropium förbättrade BDP/FF/G IC signifikant med 39 ml ($p = 0,025$) och 60 ml ($p = 0,001$) efter 26 respektive 52

veckors behandling. Likartade effekter påvisades vid jämförelse mellan BDP/FF/G och trippelkombinationen extempore. Detta effektmått mättes endast i studien TRINITY.

Symtomatiska resultat

BDP/FF/G förbättrade dyspné (mätt med TDI [Transitional Dyspnoea Index] - TDI - fokal poäng) signifikant efter 26 veckors behandling jämfört med baslinjen (med 1,71 enheter, $p < 0,001$) men den justerade genomsnittliga skillnaden jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol var inte statistiskt signifikant (0,21 enheter, $p = 0,160$). En responderanalys visade att en signifikant större procentandel patienter upplevde en kliniskt signifikant förbättring (fokal poäng högre än eller lika med 1) efter 26 veckors behandling med BDP/FF/G än med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol (57,4 % jämfört med 51,8 %, $p = 0,027$). TDI mättes endast i studien TRILOGY.

BDP/FF/G var även statistiskt signifikant överlägset en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol, tiotropium och en fast kombination av indaketerol och glykopyrronium beträffande förbättring av livskvalitet (mätt med Saint George Respiratory Questionnaire - SGRQ - total poäng). Inga skillnader observerades vid jämförelse mellan BDP/FF/G och trippelkombinationen extempore av flutikason och vilanterol i fast kombination plus tiotropium. En responderanalys visade att en signifikant större procentandel patienter upplevde en kliniskt signifikant förbättring (minskning jämfört med baslinjen på mer än eller lika med 4) efter 26 och 52 veckors behandling med BDP/FF/G än med beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination och med tiotropium.

Astma

Det kliniska utvecklingsprogrammet i fas III för astma inkluderade två randomiserade, dubbelblinda, 52 veckor långa studier med aktiv kontroll, en genomförd med den medelhöga ICS-dosstyrkan (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN) och den andra med den höga ICS-dosstyrkan (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Båda studierna genomfördes på vuxna patienter med kliniskt diagnostiserad astma som var okontrollerade på underhållsbehandling med en dubbelkombination med medelhög dos (TRIMARAN) eller hög dos (TRIGGER) (ACQ-7-poäng $\geq 1,5$). För att kunna skrivas in i studien skulle patienter ha upplevt minst en exacerbation av astma som krävde systemisk behandling med kortikosteroider eller vård på akutmottagning eller inläggning på sjukhus under det senaste året.

I studien TRIMARAN jämfördes två doser BDP/FF/G 87/5/9 två gånger dagligen (N = 579) med två doser beklometasondipropionat (BDP) och formoterol (FF) 100/6 mikrogram i fast kombination två gånger dagligen (avgiven dos på 84,6/5,0) (N = 576). I studien TRIGGER jämfördes två doser BDP/FF/G 172/5/9 två gånger dagligen (N = 573) med två doser av en fast kombination av endast BDP och FF 200/6 mikrogram (avgiven dos 177,7/5,1) (N = 576) eller i tillägg till två doser triotropium 2,5 mikrogram en gång dagligen (N = 288) som en öppen arm med extempore-tillverkad trippelkombination.

Det primära syftet med studierna var att visa överlägsenhet för antingen BDP/FF/G 87/5/9 eller BDP/FF/G 172/5/9 (två inhalationer två gånger dagligen) över respektive produkt med fasta

dubbelkombinationer (medelhög eller hög dos ICS/LABA) vad gäller de båda primära effektmåten (förändring från baslinjen i FEV₁ före dos vecka 26 och frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer under 52 veckor).

Studien TRIGGER saknade styrka för att utvärdera den jämförbara effekten av BDP/FF/G 172/5/9 kontra BDP/FF + tritropium 2,5 mikrogram. Deskriptiva resultat inkluderas i tabell 1.

Medianåldern för patienter som skrivits in i de två pivotala studierna var 54 år. Mindre än 20 % av patienterna var i åldern 65 år eller över och cirka 60 % av patienterna var kvinnor. Under studien använde omkring 16 % (TRIMARAN) respektive 23 % (TRIGGER) andningsbehållaren AeroChamber Plus.

Minskning av antalet astmaexacerbationer

I studien TRIMARAN minskade BDP/FF/G 87/5/9 signifikant frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer jämfört med den fasta kombinationen av BDP/FF 100/6 mikrogram (justerad frekvenskvot 0,846, 95 % KI [0,725; 0,987]).

I studien TRIGGER minskade BDP/FF/G 172/5/9 även frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer mer än den fasta kombinationen av BDP/FF 200/6 mikrogram men denna effekt uppnådde inte statistisk signifikans (justerad frekvenskvot 0,880, 95 % KI [0,751; 1,030], $p = 0,11$). På grund av den hierarkiska testningen resulterade alla effektmått i TRIGGER och den i förväg specificerade analysen av svåra exacerbationer (data poolade över studierna TRIMARAN och TRIGGER) endast i nominella p-värden (tabell 1).

Data från studierna TRIMARAN och TRIGGER tyder på att tiden till första måttliga/svåra exacerbation (sekundärt effektmått) var längre i trippelkombinationsarmen jämfört med respektive dubbelkombinationsarm.

Effekter på lungfunktion

I båda studierna förbättrade BDP/FF/G 87/5/9 och BDP/FF/G 172/5/9 lungfunktionen inom parametrarna FEV₁ (kombinerat effektmått) före dos, max_{0-3h} FEV₁ och maximalt utandningsflöde (PEF) på morgonen (viktigt sekundärt effektmått), jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 respektive 200/6 mikrogram efter 26 veckors behandling. Alla förbättringar var statistiskt signifikanta (se tabell 1).

Tabell 1 - Resultat av primära och sekundära effektmått

Studie	TRIMARAN	TRIGGER	
Jämförelse av interesse N = randomiserade patienter per behandlings arm	BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579) jämfört med BDP/FF ¹ 84,6/5 N = 576)	BDP/FF/G 172/5/ 9 (N = 573) jämfört med BDP/FF ¹ 177,7/5 ,1 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) jämfört med BDP/FF ¹ 177,7/5 ,1 + tiotropium 2,5 ² (N = 288)
<i>Primära effektmått</i>			
<i>FEV1 före dos efter 26 veckor (kombinerat primärt effektmått)</i>			
Behandlingsskill nad	+57 ml	+73 ml	-45 ml
p-värde	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*

Studie	TRIMARAN	TRIGGER	
Jämförelse av interesse N = randomiserade patienter per behandlings arm	BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579) jämfört med BDP/FF ¹ 84,6/5 (N = 576)	BDP/FF/G 172/5/ 9 (N = 573) jämfört med BDP/FF ¹ 177,7/5 ,1 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) jämfört med BDP/FF ¹ 177,7/5 ,1 + tiotropium 2,5 ² (N = 288)
<i>Måttliga/svåra exacerbationer under 52 veckor (kombinerat primärt effektmått)</i>			
Justerad frekvens per patient/år	1,83 jämfört med 2,16	1,73 jämfört med 1,96	1,73 jämfört med 1,63
Frekvensförändring	-15,4 %	-12,0 %	+7,0 %
p-värde	p = 0,033	p = 0,110 (n.s.)	p = 0,502*
<i>Viktiga sekundära och sekundära effektmått</i>			
<i>Max_{0-3h} FEV₁ efter 26 veckor (viktigt sekundärt effektmått)</i>			
Behandlingsskillnad	+84 ml	+105 ml	-33 ml
p-värde	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
<i>Topputandningsflöde (PEF) på morgonen under 26 veckor (viktigt sekundärt effektmått)</i>			
Behandlingsskillnad	+8 l/min	+8 l/min	-0,2 l/min
p-värde	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
<i>Frekvens av svåra exacerbationer under 52 veckor, poolad analys (viktigt sekundärt effektmått)</i>			

Studie	TRIMARAN	TRIGGER	
Jämförelse av interesse N = randomiserade patienter per behandlings arm	BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579) jämfört med BDP/FF ¹ 84,6/5 (N = 576)	BDP/FF/G 172/5/ 9 (N = 573) jämfört med BDP/FF ¹ 177,7/5 ,1 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) jämfört med BDP/FF ¹ 177,7/5 ,1 + tiotropium 2,5 ² (N = 288)
Justerad frekvens per patient/år	0,24 jämfört med 0,31		n-a
Frekvensförändr ing	-23,0 %		
p-värde	p = 0,008*		
<i>Tid till första måttliga/svåra exacerbation under 52 veckor (sekundärt effektmått)</i>			
Riskkvot	0,84	0,80	1,03
p-värde	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
<i>Tid till första svåra exacerbation under 52 veckor, poolad analys (sekundärt effektmått)</i>			
Riskkvot	0,79		n.a
p-värde	p = 0,011*		

Kombinerade primära effektmått (FEV₁ före dos vecka 26 och frekvensen måttliga och svåra exacerbationer under 52 veckor) och de viktiga sekundära effektmåtten (max_{0-3h} FEV₁ efter 26 veckor, morgon-PEF under 26 veckor och frekvensen svåra exacerbationer [poolad analys av TRIMARAN och

TRIGGER] under 52 veckor) ingick i den nedtrappande, slutna, bekräftande testningsstrategin och kontrollerade därmed för multiplicitet.

Eftersom testet för överlägsenhet (superiority) för ett av de kombinerade primära effektmått i studien TRIGGER inte uppnådde statistisk signifikans är resultat för effektmått i TRIGGER och frekvensen av svåra exacerbationer (poolad analys) nominella p-värden och presenteras i deskriptiva syften.

Eftersom studien TRIGGER inte hade styrka att utvärdera den jämförbara effekten av BDP/FF/G 172/5/9 kontra BDP/FF 177,7/5,1 plus tiotropium 2,5, framgår det inte om de observerade skillnaderna är reella eller ett slumpvis resultat.

n.a. = ej relevant

n.s. = ej statistiskt signifikant

¹ = fast kombination av beklometasondipropionat (BDP) plus formoterolfumarat (FF)

² = öppen extempore-grupp

* = nominella p-värden

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Trimbrow för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL. Säkerhet och effekt för Trimbrow för barn och ungdomar under 18 års ålder med astma har ännu inte fastställts (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Trimbow -fast kombination

Den systemiska exponeringen för beklometasondipropionat, formoterol och glykopyrronium har undersökts i en farmakokinetisk studie med friska personer. Studien jämförde data som erhöles efter behandling med en enkeldos Trimbow (fyra inhalationer på 100/6/25 mikrogram, en icke-marknadsförd formulering med två gånger den godkända styrkan av glykopyrronium) eller en enkeldos av extemporekombinationen av beklometasondipropionat/formoterol (fyra inhalationer på 100/6 mikrogram) plus glykopyrronium (fyra inhalationer på 25 mikrogram). Maximal plasmakoncentration och systemisk exponering av den huvudsakliga aktiva metaboliten av beklometasondipropionat (beklometason-17-monopropionat) och formoterol var likartade efter administrering av den fasta kombinationen eller extemporekombinationen. För glykopyrronium var den maximala plasmakoncentrationen likartad efter administrering av den fasta kombinationen eller extemporekombinationen, medan den systemiska exponeringen var något högre efter administrering av Trimbow än med extemporekombinationen. Denna studie undersökte även den möjliga farmakokinetiska interaktionen mellan de aktiva substanserna i Trimbow genom att jämföra farmakokinetiska data som erhöles efter en enkeldos av extemporekombinationen eller efter en enkeldos av de enskilda komponenterna beklometasondipropionat/formoterol eller glykopyrronium. Det fanns ingen entydig evidens för någon farmakokinetisk interaktion men extemporekombinationen uppvisade nivåer av formoterol och glykopyrronium som var tillfälligt något högre omedelbart efter dosering jämfört med de enskilda komponenterna. Det ska noteras att den enskilda komponenten glykopyrronium, formulerad som

dosreglerad sprayinhalator, som användes i de farmakokinetiska studierna inte är tillgänglig på marknaden.

Dosproportionaliteten hos systemisk exponering och lungexponering för beklometasondipropionat har undersökts i en farmakokinetikstudie utförd på friska försökspersoner.

Studiedeltagarna fick icke marknadsförda formuleringar av Trimbow som innehöll dubbelt så mycket glykopyrronium som den godkända styrkan (gavs som uppmätt dos). Studien jämförde data som inhämtats efter behandling med en dos (4 inhalationer) Trimbow 200/6/25 mikrogram eller en dos (4 inhalationer) Trimbow 100/6/25 mikrogram (båda är icke marknadsförda formuleringar som innehåller dubbelt så mycket glykopyrronium som den godkända styrkan). Behandling med Trimbow 200/6/25 mikrogram ledde till dubbelt så hög systemisk exponering och lungexponering för beklometasondipropionat och för dess primära aktiva metabolit (beklometason-17-monopropionat) som vid behandling med Trimbow 100/6/25 mikrogram, vilket överensstämmer med de två formuleringarnas olika styrkor. Den systemiska exponeringen och lungexponeringen för glykopyrronium och formoterol var likartad efter de två behandlingarna; dock observerades en stor variabilitet för C_{\max} för glykopyrroniumbromid.

En jämförelse tvärs över studierna visade att farmakokinetiken för beklometason-17-monopropionat, formoterol och glykopyrronium är likartad hos KOL-patienter, patienter med astma och hos friska personer.

Effekt av en andningsbehållare

Hos patienter med KOL ökade användning av Trimbow med andningsbehållaren AeroChamber Plus lungtillförseln av beklometason-17-monopropionat, formoterol och glykopyrronium

(maximal plasmakoncentration ökade med 15 %, 58 % respektive 60 %). Den totala systemiska exponeringen (mätt med AUC_{0-t}) minskade något för beklometason-17-monopropionat (med 37 %) och formoterol (med 24 %), medan den ökade för glykopyrronium (med 45 %). Se även avsnitt Dosering.

Effekt av nedsatt njurfunktion

Systemisk exponering (AUC_{0-t}) för beklometasondipropionat, för dess metabolit beklometason-17-monopropionat och för formoterol påverkades inte av lindrigt till svårt nedsatt njurfunktion. För glykopyrronium fanns ingen påverkan hos patienter med lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion. En ökning av total systemisk exponering på upp till 2,5 gånger observerades emellertid hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet lägre än $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) som en konsekvens av en signifikant minskning av den mängd som utsöndras i urin (en minskning med cirka 90 % av renalt clearance av glykopyrronium). Simuleringar som utfördes med en farmakokinetisk modell visade att även när kovariater hade extrema värden (kroppsvikt mindre än 40 kg och samtidig glomerulär filtrationshastighet lägre än $27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) låg exponeringen för de aktiva substanserna i Trimbow kvar inom ett intervall på cirka 2,5 gånger jämfört med exponeringen hos en typisk patient med kovariater med medianvärden.

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat är en prodrug med svag glukokortikoidreceptorbindande affinitet som hydrolyseras via esterasymer till en aktiv metabolit, beklometason-17-monopropionat, vilken har en kraftigare topikal

antiinflammatorisk aktivitet jämfört med prodrugen beklometasondipropionat.

Absorption, distribution och metabolism

Inhalerat beklometasondipropionat absorberas snabbt via lungorna. Före absorption sker en omfattande omvandling till beklometason-17-monopropionat via esterasenzymer som finns i de flesta vävnader. Det systemiska upptaget av den aktiva metaboliten sker från lungorna (36 %) och via gastrointestinal absorption av den svelda dosen. Biotillgängligheten av svalt beklometasondipropionat är försumbar. För systemisk omvandling till beklometason-17-monopropionat resulterar emellertid i att 41 % av dosen absorberas som aktiv metabolit. Den systemiska exponeringen ökar ungefär linjärt med ökande inhalerad dos. Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation är cirka 2 % respektive 62 % av den nominella dosen för oförändrat beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat. Efter intravenös administrering karakteriseras dispositionen av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit av högt plasmaclearance (150 respektive 120 l/timme) med en liten distributionsvolym vid steady state för beklometasondipropionat (20 l) och högre vävnadsdistribution för den aktiva metaboliten (424 l). Plasmaproteinbindningen är medelhög.

Eliminering

Beklometasondipropionat utsöndras huvudsakligen via faeces till största delen som polära metaboliter. Utsöndringen av beklometasondipropionat och dess metaboliter via njurarna är

försumbar. De terminala halveringstiderna är 0,5 timmar respektive 2,7 timmar för beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för beklometasondipropionat hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats men eftersom beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esterasenzymer som finns i tarmvätska, serum, lungor och lever, varvid de mer polära produkterna beklometason-21-monopropionat, beklometason-17-monopropionat och beklometason bildas, förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken och säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat.

Formoterol

Absorption och distribution

Efter inhalation absorberas formoterol från både lungor och magtarmkanal. Fraktionen av en inhalerad dos som sväljs efter administrering med en dosinhalator kan variera mellan 60 % och 90 %. Minst 65 % av den svalda fraktionen absorberas från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av oförändrad aktiv substans inträffar inom 0,5-1 timme efter oral administrering. Plasmaproteinbindningen av formoterol är 61-64 % med 34 % bundet till albumin. Bindningsmättnad uppnåddes inte i det koncentrationsintervall som förelåg vid terapeutiska doser. Halveringstiden i eliminationsfasen efter oral administrering är 2-3 timmar. Absorption av formoterol är linjär efter inhalation av 12-96 mikrogram formoterol.

Metabolism

Formoterol metaboliseras till stor del och den viktigaste metaboliseringsvägen involverar direkt konjugering vid fenol-hydroxyl-gruppen. Glukuronidsyrakonjugatet är inaktivt. Den näst viktigaste metaboliseringsvägen involverar O-demetylering följt av konjugering av fenol-2'-hydroxylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymerna CYP2D6, CYP2C19 och CYP2C9 deltar i O-demetyleringen av formoterol. Metabolismen förefaller främst ske i levern. Formoterol hämmar inte CYP450-enzymerna vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Kumulativ utsöndring av formoterol via njurarna efter en enstaka inhalation från pulverinhalator ökade linjärt i doseringsintervallet 12-96 mikrogram. I genomsnitt utsöndrades 8 % respektive 25 % av dosen som oförändrad substans respektive totalformoterol. Baserat på uppmätta plasmakoncentrationer hos 12 friska försökspersoner efter inhalation av en enstaka dos på 120 mikrogram bestämdes den genomsnittliga halveringstiden till 10 timmar. R,R- respektive S,S-enantiomererna representerade cirka 40 % respektive 60 % av oförändrad aktiv substans i urinen. Det relativa förhållandet mellan de två enantiomererna förblev konstant för det studerade doseringsintervallet och det fanns inga belägg för någon relativ ackumulering av den ena eller andra enantiomeren efter upprepad dosering. Efter oral administrering (40-80 mikrogram) hos friska försökspersoner återfanns 6-10 % av dosen som oförändrad aktiv substans i urin. Upp till 8 % av dosen återfanns som glukuronid. Totalt 67 % av en oral dos formoterol utsöndras i urin (huvudsakligen som metaboliter) och resten i faeces. Renalt clearance av formoterol är 150 ml/min.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Formoterols farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan dock ökad exponering förväntas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Glykopyrronium

Absorption och distribution

Glykopyrronium har en kvartenär ammoniumstruktur som begränsar dess passage över biologiska membran och ger en långsam, varierande och ofullständig absorption i magtarmkanalen. Efter inhalation av glykopyrronium var biotillgängligheten i lungorna 10,5 % (med förtäring av aktivt kol) medan den absoluta biotillgängligheten var 12,8 % (utan förtäring av aktivt kol) vilket bekräftar den begränsade absorptionen i magtarmkanalen och indikerar att den systemiska exponeringen av glykopyrronium från absorption i lungorna är över 80 %. Efter upprepad inhalation av doser två gånger dagligen i intervallet 12,5 till 50 mikrogram med dosreglerad sprayinhalator hos KOL-patienter visade glykopyrronium linjär farmakokinetik med liten systemisk ackumulering vid steady state (medianackumuleringskvot 2,2-2,5). Den skenbara distributionsvolymen (V_z) av inhalerat glykopyrronium var högre jämfört med intravenös infusion (6 420 l jämfört med 323 l) vilket återspeglar den långsammare eliminering en efter inhalation.

Metabolism

Det metabola mönstret för glykopyrronium *in vitro* (levermikrosomer och hepatocyter i människor, hundar, råttor, möss och kaniner) var likartat mellan arter och den huvudsakliga

metabola reaktionen var hydroxyleringen på fenyl- eller cyklopentyllringarna. CYP2D6 befanns vara det enda enzym som ansvarar för metabolism av glykopyrronium.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för glykopyrronium hos friska personer var cirka 6 timmar efter intravenös injektion, medan den varierade från 5 till 12 timmar vid steady state efter inhalation hos KOL-patienter. Efter en enstaka intravenös injektion av glykopyrronium utsöndrades 40 % av dosen i urin inom 24 timmar. Hos KOL-patienter som fick upprepad administrering av inhalerat glykopyrronium två gånger dagligen varierade den fraktion av dos som utsöndrades i urin från 13,0 % till 14,5 % vid steady state. Genomsnittligt renalt clearance var likartat för alla testade doser och efter enstaka och upprepad inhalation (intervall 281-396 ml/min).

Prekliniska uppgifter

Säkerhetsfarmakologi

I en telemetrisk inhalationsstudie på hundar var hjärt-kärlsystemet ett viktigt målorgan för akuta effekter av Trimbrow (ökad hjärtfrekvens, blodtrycksfall, EKG-förändringar vid höga doser). Effekterna är sannolikt relaterade till formoterols beta2-adrenerga aktivitet och glykopyrroniums antimuskarina aktivitet. Det fanns inga belägg extra additiva effekter med trippelkombinationen i jämförelse med de enskilda komponenterna.

Allmäntoxicitet

I inhalationsstudier avseende allmäntoxicitet med Trimbrow på råttor och hundar och som varade i upp till 13 veckor var de

huvudsakliga förändringarna som observerades relaterade till effekter på immunsystemet (förmodligen på grund av systemiska kortikosteroideffekter av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit beklometason-17-monopropionat) och på hjärt-kärlsystemet (förmodligen relaterat till fometerols beta2-adrenererga aktivitet och glykopyrroniums antimuskarina aktivitet). Den toxikologiska profilen för trippelkombinationen återspeglar den för de enskilda komponenterna utan en åtföljande ökning i toxicitet och utan oväntade fynd.

Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Beklometasondipropionat/beklometason-17-monopropionat ansågs vara ansvarigt för reproduktionstoxikologiska effekter i råttor, t.ex. minskad dräktighetsfrekvens, minskat fertilitetsindex, tidiga embryoutvecklingsparametrar (implantationsförlust), fördröjning av benbildning och ökad förekomst av visceral missbildningar, medan tokolytiska och antimuskarina effekter, från formoterols beta2-agonistiska aktivitet och glukopyrroniums antimuskarina aktivitet, påverkade dräktiga råttor i den senare gestationsfasen och/eller den tidiga digivningsfasen vilket ledde till förlust av ungar.

Gentoxicitet

Gentoxicitet för Trimbow har inte utvärderats. I konventionella testsystem sågs dock ingen gentoxisk aktivitet hos de enskilda komponenterna.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenitetsstudier har utförts med Trimbow. I en 104-veckors inhalationsstudie på råttor och en 26-veckors oral studie på transgena Tg-rasH2-möss sågs dock ingen karcinogen

potential och publicerad data från långtidsstudier genomförda med beklometasondipropionat och formeterolfumarat på råttor tyder inte på en kliniskt relevant karcinogen potential.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje avgiven dos (dosen som lämnar munstycket) innehåller 87 mikrogram beklometasondipropionat (*beclometasoni dipropionas*), 5 mikrogram formoterol som formeterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*) och 9 mikrogram glykopyrronium (*glycopyrronium*) (som 11 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Varje uppmätt dos (dosen som lämnar ventilen) innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterol som formeterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium (som 12,5 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Hjälpämne med känd effekt

Trimbaw innehåller 8,856 mg etanol per spraydos.

Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri etanol

Saltsyra

Norfluran (drivgas)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för beklometasondipropionat (vattenfritt) är framtagen av företaget GlaxoSmithKline för Becotide®, Becotide® Nasal

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av beklometason kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Beklometason är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Beklometason har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 8.41 \times 10^{-4} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 6.14 kg (total sold amount API in Sweden year 2023, derived from all salt forms, data from IQVIA).

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of Beclomethasone dipropionate is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit 0.01 µg/L.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

All data refers to Beclomethasone dipropionate

Algae:

No data

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 3.74 µg/L (OECD 202) (Reference 6)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):

Chronic toxicity

No data

Bluegill sunfish (Lepomis macrochirus):

Acute toxicity

LC50 48 h (lethality) = 1,600 µg/L (OECD 203) (Reference 8)

Chronic toxicity

No data

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge:

EC50 3 h (inhibition) = 97,200, µg/L (OECD 209) (Reference 2)

Sediment toxicity

Blackworm (Lumbriculus variegates):

EC50 28d (lethality) > 500,000 µg/kg (OECD 218) (Reference 12)

Terrestrial toxicity

Manure worm (Eisenia foetida):

LC50 28d (lethality) > 750,000 µg/kg (TAD 4.12) (Reference 9)

PNEC cannot be calculated because data is not available for all three (algae, crustacean and fish) of the toxicity endpoints.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Risk of environmental impact of beclomethasone cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available.

Degradation

All data refers to Beclomethasone dipropionate

Biotic degradation

Ready degradability:

3% degradation in 28 days (TAD 3.11) (Reference 7)

Inherent degradability:

No Data

Soil Metabolism:

21.9-61.5% degradation in 64 days (TAD 4.12) (Reference 8)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

50% degradation (pH 7) in 166 h (TAD 3.09) (Reference 11)

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

Beclomethasone is not readily biodegradable. There are no data for inherent biodegradation. The phrase "beclomethasone is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

All data refers to Beclomethasone dipropionate

Bioconcentration factor (BCF):

Partitioning coefficient:

Log Pow = 3.49 (TAD 3.04). (Reference 10)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log Pow < 4$, the substance has low potential for bioaccumulation.

For the active metabolite, beclomethasone-17-monopropionate, there is low potential to bioaccumulate in aquatic organisms. $\log Pow_{\text{calculated}} = 3.5 @ \text{pH } 7.4$ (Reference 2).

Excretion (metabolism)

Beclomethasone dipropionate is a prodrug with weak pharmacological activity but once clinically administered it is extensively hydrolyzed into its active metabolite beclomethasone-17-monopropionate (Reference 3). There are two minor metabolites, beclomethasone-21-monopropionate and beclomethasone, which are inactive. Approximately 60 % of dose is excreted in the faeces as free and conjugated polar metabolites (Reference 4).

PBT/vPvB assessment

Beclomethasone does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Beclomethasone does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on $\log Pow < 4$.

Please, also see Safety data sheets on
<http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. ACD /LogD. September 2011. Advanced Chemistry Development, Inc.
3. Martin LE, et al, *Clin Pharmacol Ther* 15:267-275, 1974.
4. Lipworth, *Br J Clin Pharmacol* 42:697-705, 1996.
5. Jenkins WR. AH15720AA: Activated Sludge - Respiration Inhibition Test. Report No. WPT/94/026. Pharmaco LSR Ltd, January 1995.
6. Jenkins CA. AH15720AA: Acute Toxicity to *Daphnia magna*. Report No. WPT/94/026. Pharmaco LSR Ltd, December 1994.
7. Jenkins WR. AH15720AA: Biotic Degradation with Acclimatised Composite Inoculum. Modified Sturm Test. Report No. WPT/94/026. Pharmaco LSR Ltd, January 1995.
8. O'Connor J. AH15720AA: Biodegradation in Soil. Report No. WPT/94/026. Pharmaco LSR Ltd, December 1994.
9. Wetton PM and Bartlett AJ. AH15270AA: Earthworm Subacute 28-Day Toxicity Test. Report No. WPT/93/113. Safepharm Laboratories Ltd, February 1996.
10. Colwyn TC. AH15270AA: Determination of Physico-Chemical properties. Report No. WPT/94/026. Pharmaco LSR Ltd, December 1994.
11. Colwyn TC. AH15270AA: Determination of Hydrolysis as a Function of pH. Report No. WPT/94/026. Pharmaco LSR Ltd, December 1994.
12. Sewell IG and McKenzie J. Beclomethasone Dipropionate: A Prolonged Toxicity Test Using Spiked Sediment with the Oligochaete, *Lumbriculus variegatus*. Report No. 1127/307. Safepharm Laboratories Ltd, July 2004.

Miljöinformationen för formoterol är framtagen av företaget AstraZeneca för Bevespi Aerosphere, Budfor, Edoflo, Eltren, Eltren forte, Eltren mite, Gardette, Gardette forte, Gardette mite, Oxis® Turbuhaler®, Riltrava Aerosphere, Symbicort, Symbicort® Turbuhaler®, Symbicort® forte Turbuhaler®, Symbicort® mite Turbuhaler®, Trixeo Aerosphere

Miljörisk: Användning av formoterol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Formoterol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Formoterol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$$\text{PEC/PNEC} = 0.000050 \mu\text{g/L} / 94 \mu\text{g/L} = 0.5 \cdot 10^{-7}$$

$$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on the following calculation:

$$\text{PEC} (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC} (\mu\text{g/L}) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 0.34 \cdot (100 - 0)$$

$$= \underline{0.000050 \mu\text{g/L}}$$

Where;

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA

$$= 0.34 \text{ kg}$$

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization,

hydrolysis or biodegradation)

$$= 0\%$$

P = number of inhabitants in Sweden

$$= 10 \cdot 10^6$$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day

$$= 200 \text{ L/day (Ref 1)}$$

D = factor for dilution of waste water by surface water flow

$$= 10 \text{ (Ref 1)}$$

Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg .

Metabolism and excretion

The major part of the dose of formoterol fumarate dihydrate is eliminated via metabolism. After inhalation, 8-13% of the delivered dose is excreted unmetabolised in the urine. (Ref 2).

Ecotoxicity Data

Study Type	Method	Result	Reference
Toxicity to green algae, <i>Selenastrum</i>	OECD201	72 hour NOEC _{gr} rowth rate = 30 mg/L	3

<i>capricornutum</i> , growth inhibition test		72 hour LOEC _{gro} with rate = 60 mg/L 72 hour EC50 _{gro} with rate = 94 mg/L 72 hour NOEC _{bio} mass = 15 mg/L 72 hour LOEC _{bio} mass = 30 mg/L 72 hour EC50 _{bio} mass = 46 mg/L	
Acute toxicity to <i>Daphnia magna</i>	OECD202	48 hour NOEC = 4 55 mg/L 48 Hour EC50 = 144 mg/L	
Acute toxicity to rainbow trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	OECD203	96 hour NOEC = 5 120 mg/L 96 hour EC50 > 120 mg/L	

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Short-term test have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. The most sensitive species of these is the green alga, *Pseudokirchneriella subcapitata* (formerly known as *Selenastrum capriocornutum*), and the growth rate end point has been applied. Therefore, the PNEC is based on the growth rate results (EC50)

from the toxicity to *P subcapitata* study, and an assessment factor of 1000 is applied in accordance with ECHA guidance (Ref 6).

$$\text{PNEC} = 94\ 000/1000 = 94\ \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.000050\ \mu\text{g/L} / 94\ \mu\text{g/L} = 0.5 \cdot 10^{-7}$$

$$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

The PEC/PNEC ratio decides the wording of the aquatic environmental risk phrase, and the risk phrase for $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ reads as follows: "Use of formoterol fumarate dihydrate has been considered to result in insignificant environmental risk".

In Swedish: "Användning av formoterol fumarat dihydrat har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan" under the heading "Miljörisk".

Environmental Fate Data

Study Type	Method	Result	Reference
Aerobic biodegradation	ISO 8727-1984E	20.5% biodegradation after 28 days. Not readily biodegradable	6

Physical Chemistry Data

Study Type	Method	Result	Reference
------------	--------	--------	-----------

Octanol-water distribution coefficient	Shake flask	pH 5 $\log D_{OW} = 0.146$ pH 7 $\log D_{OW} = 1.18$ pH 9 $\log D_{OW} = 7.85$	7
Dissociation Constant	Potentiometric titration	pKa = 7.9 (Phenol) pKa = 9.2 (Amine)	8

Biodegradation

Based on the data above and lack of further studies, the phrase "Formoterol fumarate dihydrate is potentially persistent" is chosen.

In Swedish: "Formoterol fumarat dihydrat är potentiellt persistent" under the heading "Nedbrytning".

Bioaccumulation

Partition coefficient Octanol/Water

Log D = 1.18 at pH 7

Since Log D < 4 the phrase 'Formoterol fumarate dihydrate has low potential for bioaccumulation' is assigned.

In Swedish: "Formoterol fumarat dihydrat har låg potential att bioackumuleras" under the heading "Bioackumulering".

References

1. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment (version 3.0). February 2016.
2. Determination of absolute pulmonary bioavailability of formoterol when given via Turbuhaler® to healthy volunteers. Report No. 37-CR-3004. January 1995.
3. Formoterol Fumarate Dihydrate: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8081 (2005).
4. Formoterol Fumarate Dihydrate: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK Report BL8082 (2005).
5. Formoterol Fumarate Dihydrate: Acute toxicity to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8083 (2005).
6. A026: Biodegradability. Report no: 59/93, Toxicon, Landskrona, Sweden. 10 January 1994
7. Determination of the n-octanol/Water Partition Coefficient of Formoterol Fumarate by the Shake Flask Method, 123K-104, EAG, Inc., Easton, Maryland 2017
8. Marketing, S1-03 general Properties, Formoterol Fumarate Dihydrate. AstraZeneca report BD4179 (2009).

Miljöinformationen för glykopyrron är framtagen av företaget Novartis för Enerzair Breezhaler, Enurev

Breezhaler, Seebri Breezhaler, Tovonor Breezhaler, Ultibro Breezhaler, Ulunar Breezhaler, Xoterna Breezhaler, Zimbus Breezhaler

Miljörisk: Användning av glykopyrron har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Glykopyrron är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Glykopyrron har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 0.5497 \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.000075 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0.5497 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Harlan Laboratories Study C13436):

ErC50 72 h (growth rate) > 100 mg/L

NOEC = 7.5 mg/L

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) = 33.0 mg/L (OECD 202) (Harlan Laboratories Study C13425)

Fish (Danio rerio):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) > 100 mg/L (OECD 203) (Harlan Laboratories Study C10040)

PNEC = 33 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest EC50/1000, where 1000 is the assessment factor used if acute toxicity data for three trophic levels is available. EC50 for *Daphnia magna* has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.000075 µg/L / 33 µg/L = 0.00000227, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of glycopyrronium bromide has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

0 % degradation in 28 days (OECD 301A) (Harlan Laboratories Study C13447)

Justification of chosen degradation phrase:

Glycopyrronium bromide is not readily biodegradable. The phrase "Glycopyrronium bromide is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Pow = -2.1 (OECD 107). (Harlan Laboratories Study C13403)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log P < 4$, glycopyrronium bromide has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Following inhalation of single and repeated once-daily doses between 50 and 200 µg glycopyrronium by healthy volunteers and patients with COPD mean renal clearance of glycopyrronium was in the range of 17.4 and 24.4 L/h. Active tubular secretion contributes to the renal elimination of glycopyrronium. Up to 20% of the dose was found in urine as parent drug. (Novartis Core Data Sheet, 2016)

PBT/vPvB assessment

According to the established EU criteria, glycopyrronium bromide cannot be regarded as a PBT/vPvB substance, as it has low potential for bioaccumulation and is not toxic.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- Harlan Laboratories Study C13436. Toxicity of NVA237 A5 to *Pseudokirchneriella subcapitata* in a 72-hour algal growth inhibition test. Final report: 28 January 2009.
- Harlan Laboratories Study C13425. Acute toxicity of NVA237 A5 to *Daphnia magna* in a 48-hour immobilization test. Final report: 28 January 2009.
- Harlan Laboratories Study C10040. Acute toxicity of NVA237 A5 to zebra fish (*Brachydanio rerio*) in a 96-hour test. Final report: 28 January 2009.
- Harlan Laboratories Study C13447. Ready biodegradability of NVA237 A5 in a DOC Die-Away test. Final report: 09 February 2009.
- Harlan Laboratories Study C13403. Determination of the water solubility and the partition coefficient (n-octanol/water). Final report: 15 June 2009.
- Novartis Core Data Sheet, SEEBRI™ BREEZHALER® (Glycopyrronium bromide, NVA237), Version 2.1, 19 May 2016.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Tryckbehållare med 60 spraydoser

21 månader.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet har påvisats i 2 månader vid 25 °C.

Läkemedlet kan förvaras i högst 2 månader vid temperaturer upp till 25 °C efter utlämnande.

Tryckbehållare med 120 (från enpack eller flerpäck) och 180 spraydoser

22 månader.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet har påvisats i 4 månader vid 25 °C.

Läkemedlet kan förvaras i högst 4 månader vid temperaturer upp till 25°C efter utlämnande.

Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Utsätt inte för temperaturer över 50 °C.

Punktera inte tryckbehållaren.

Före utlämnande:

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För apotekspersonal:

Ange datum för utlämnande till patienten på förpackningen.

Förpackningsinformation

Inhalationsspray, lösning 87 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram

Färglös till gulaktig lösning.

120 dos(er) inhalator, 606:88, F

3 x 120 dos(er) inhalator, 1724:13, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Inhalationsspray, lösning 87 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram