ЛП-№(005162)-(РГ-RU) от 11.04.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тримбоу, 100 + 10 + 6 мкг/доза, аэрозоль для ингаляций дозированный.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: Беклометазон + Гликопиррония бромид + Формотерол.

Каждая доза препарата содержит 100 мкг беклометазона дипропионата (в пересчете на безводное вещество), 10 мкг гликопиррония (в виде бромида) и 6 мкг формотерола фумарата дигидрата.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Аэрозоль для ингаляций дозированный.

От бесцветного до желтоватого цвета, прозрачный раствор в алюминиевом баллоне. Клапан и аэрозольный баллон должны быть свободны от видимых признаков коррозии.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тримбоу показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Поддерживающее лечение взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ при недостаточной эффективности лечения комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2-адреномиметиков длительного действия или комбинацией β_2-адреномиметиков длительного действия и антагонистов мускариновых рецепторов длительного действия (для контроля над симптомами и профилактики обострений, см. раздел 5.1.).

Бронхиальная астма

Поддерживающее лечение бронхиальной астмы у взрослых пациентов, симптомы заболевания которых недостаточно контролируются поддерживающей терапией комбинацией β_2-адреномиметиков длительного действия и средних доз ингаляционных глюкокортикостероидов, у которых в течение предшествующего года было одно или несколько обострений бронхиальной астмы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендованная доза составляет 2 ингаляции препарата Тримбоу 2 раза в сутки.

Максимальная доза составляет 2 ингаляции препарата Тримбоу 2 раза в сутки.

Пациентам следует рекомендовать прием препарата Тримбоу каждый день, даже при отсутствии симптомов.

При возникновении симптомов в промежутке между приемами доз, для их немедленного купирования следует применять ингаляционный β_2-адреномиметик короткого действия.

Бронхиальная астма

При назначении препарата Тримбоу при бронхиальной астме следует учитывать тяжесть заболевания пациентов, предыдущую терапию бронхиальной астмы, включая применяемую дозу ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), а также контроль над симптомами бронхиальной астмы в настоящее время и риск обострения в будущем.

Терапия с постепенным снижением доз

Состояние пациентов должно регулярно оцениваться врачом для того, чтобы их дозы беклометазона/гликопиррония/формотерола оставались оптимальными, и изменялись только по рекомендации врача. Дозы следует постепенно снижать до наименьших, при которых сохраняется контроль над симптомами бронхиальной астмы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старшей возрастной группы (65 лет и старше) коррекции режима дозирования не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат Тримбоу может применяться в рекомендованной дозе у пациентов с легкой и среднетяжелой степенью почечной недостаточности. Возможность применения препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения диализной терапии, особенно в сочетании со значительным снижением массы тела, может быть рассмотрена только в том случае, если предполагаемая польза от лечения превышает потенциальный риск (см. разделы 4.4. и 5.2.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Пациенты с печеночной недостаточностью

Отсутствуют данные по применению препарата Тримбоу у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. При применении этого лекарственного препарата у таких пациентов следует соблюдать осторожность (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тримбоу у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Препарат предназначен для ингаляционного введения.

Для обеспечения правильного применения этого препарата лечащий врач или другой медицинский работник должны показать пациенту, как правильно пользоваться ингалятором, а также регулярно проверять правильность техники проведения ингаляции пациентом (см. Инструкцию по пользованию ингалятором в разделе 6.6.). Пациенту следует рекомендовать внимательно прочитать всю инструкцию по применению препарата и следовать имеющимся в ней рекомендациям.

После ингаляции пациенты должны прополоскать ротовую полость и горло водой, не проглатывая ее, или почистить зубы (см. раздел 4.4.).

У препарата Тримбоу на задней поверхности ингалятора имеется счетчик доз, который показывает, сколько доз осталось в ингаляторе. При каждом нажатии на баллон и распылении аэрозоля показания счетчика уменьшаются на одну единицу.

Пациенты должны быть предупреждены о том, что нельзя допускать падения ингалятора, так как это может привести к ошибочному уменьшению показателя оставшихся ингаляционных доз на счетчике доз.

Сроки хранения используемого ингалятора

Химическая и физическая стабильность во время использования дозированного аэрозольного ингалятора, содержащего 120 ингаляционных доз, была продемонстрирована в течение 4 месяцев при температуре 25 °C. Используемый препарат может храниться в течение максимум 4 месяцев при температуре до 25 °C.

Время хранения или условия хранения используемого ингалятора, отличающиеся от рекомендованных выше, находятся под личной ответственностью пользователя.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам (беклометазона дипропионату, гликопиррония бромиду, формотерола фумарату) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат не предназначен для применения при острых состояниях.

Препарат Тримбоу не показан для лечения острых эпизодов бронхоспазма или лечения острого обострения ХОБЛ, то есть для экстренной (ургентной) бронхорасширяющей терапии.

Гиперчувствительность

Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности немедленного типа после применения препарата Тримбоу. При появлении признаков, указывающих на развитие аллергических реакций, в частности – ангионевротического отека (включая затруднение дыхания или глотания, отечность языка, губ и лица), крапивницы, или кожной сыпи, применение препарата должно быть немедленно прекращено, а пациенту следует назначить альтернативное лечение.

Парадоксальный бронхоспазм

После ингаляции препарата может возникнуть парадоксальный бронхоспазм с возникающими сразу после введения препарата усилением свистящего дыхания и одышки. Это состояние следует немедленно купировать с помощью быстродействующего ингаляционного бронходилататора (препарата для купирования бронхоспазма). Применение препарата Тримбоу следует немедленно прекратить, оценить состояние пациента, а в случае необходимости назначить альтернативную терапию.

Ухудшение состояния

Рекомендуется не прекращать резко лечение препаратом Тримбоу. Если пациенты считают лечение неэффективным, следует продолжать лечение, но обратиться за медицинской помощью. Увеличение количества ингаляций быстродействующих бронхолитиков указывает на ухудшение течения основного заболевания и требует повторной оценки проводимой терапии. Внезапное и прогрессирующее усиление симптомов потенциально опасно для жизни, и пациенту должно быть проведено срочное медицинское обследование.

Сердечно-сосудистые эффекты

В связи с наличием в составе препарата β_2-адреномиметика длительного действия и агониста мускариновых рецепторов длительного действия препарат Тримбоу следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями сердечного ритма, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени и тахиаритмиях (учащенное и/или нерегулярное биение сердца, включая фибрилляцию предсердий), а также при идиопатическом субвальвулярном (подклапанном) аортальном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, тяжелых заболеваниях сердца (особенно при остром инфаркте миокарда, ишемической болезни сердца и застойной сердечной недостаточности), окклюзионных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

сосудистых заболеваниях (особенно артериосклеротических), артериальной гипертензии и аневризме. Следует также соблюдать осторожность при лечении пациентов с установленным или предполагаемым удлинением интервала QTc (QTc > 450 мсек для мужчин или > 470 мсек для женщин) как врожденным, так и вызванным лекарственными препаратами. Пациенты с диагностированными вышеописанными состояниями сердечно-сосудистой системы исключались из клинических исследований с препаратом Тримбоу. Ограниченные данные, полученные у пациентов с бронхиальной астмой с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска их развития, свидетельствуют в пользу того, что эти пациенты также подвержены более высокому риску развития нежелательных реакций, таких как местные грибковые инфекции или дисфония (см. раздел 4.8.).

Если планируется проведение общей анестезии галогенизированными анестетиками, необходимо, чтобы препарат Тримбоу не применялся, как минимум, за 12 часов до начала общей анестезии из-за риска развития нарушений сердечного ритма.

Следует также соблюдать осторожность при применении препарата Тримбоу у пациентов с тиреотоксикозом, сахарным диабетом, феохромоцитомой и нескорректированной гипокалиемией.

Пневмония у пациентов с ХОБЛ

У пациентов с ХОБЛ, применяющих ингаляционные ГКС, наблюдалось увеличение частоты развития пневмонии, в том числе пневмонии, потребовавшей госпитализации. Имеются некоторые доказательства увеличения риска развития пневмонии при увеличении дозы ГКС, который, однако, не был убедительно показан во всех исследованиях.

Не существует убедительных клинических доказательств внутригрупповых различий в величине риска пневмонии у разных ингаляционных ГКС.

Врачи должны быть насторожены в отношении возможности развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические проявления таких инфекций маскируются симптомами обострения ХОБЛ.

Факторами риска для развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ являются курение, пожилой возраст, низкий индекс массы тела и тяжелое течение ХОБЛ.

Системные эффекты ГКС

Системные эффекты могут возникать при применении любых ингаляционных ГКС, особенно при применении их в высоких дозах и в течение длительного времени. Суточная доза препарата Тримбоу соответствует средней дозе ингаляционных ГКС, соответственно. Кроме этого, при применении ингаляционных ГКС возникновение системных эффектов является менее вероятным, чем при приеме ГКС внутрь. Возможные системные эффекты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

включают: синдром Кушинга, «кушингоид», угнетение функции надпочечников, замедление роста, уменьшение минеральной плотности костной ткани, катаракту, глаукому, и, более редко, психологические или поведенческие эффекты, включая психомоторную гиперактивность, нарушения сна, тревожность, депрессию или агрессивность (особенно у детей). Поэтому важно регулярно проверять состояние пациента, а доза ингаляционных глюкокортикостероидов должна снижаться до наименьшей дозы, поддерживающей эффективный контроль над бронхиальной астмой (см. раздел 4.2.).

Препарат Тримбоу следует применять с осторожностью у пациентов с активным и латентным туберкулезом легких, грибковыми и вирусными инфекциями дыхательных путей.

Гипокалиемия

При лечении β_2-адреномиметиками может развиваться потенциально серьезная гипокалиемия. Это может вызывать нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. Особую осторожность рекомендуется соблюдать пациентам с тяжелой формой заболевания, так как гипоксия может потенцировать этот нежелательный эффект. Гипокалиемия также может усиливаться при одновременном применении других лекарственных препаратов, которые могут вызывать гипокалиемию, таких как производные ксантина, минерало- и глюкокортикостероиды, а также диуретики (см. раздел 4.5.).

При применении большого количества бронходилататоров быстрого действия также рекомендуется соблюдать осторожность. В таких ситуациях рекомендуется мониторировать содержание калия в сыворотке крови.

Гипергликемия

Ингаляция формотерола может вызвать повышение концентрации глюкозы в крови. Поэтому во время лечения следует мониторировать концентрацию глюкозы в крови, в соответствии с общепринятыми рекомендациями для пациентов с сахарным диабетом.

Антихолинергический эффект

Гликопирроний следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой, гиперплазией предстательной железы или задержкой мочи. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах острой закрытоугольной глаукомы и должны быть проинструктированы прекратить применение препарата Тримбоу и немедленно обратиться к лечащему врачу при появлении любых из этих признаков или симптомов.

Кроме этого, вследствие антихолинергического эффекта гликопиррония длительное одновременное применение препарата Тримбоу и других содержащих антихолинергические средства препаратов не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в проведении диализной терапии, особенно в сочетании со значительным снижением массы тела, препарат Тримбоу следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел 5.2.). Такие пациенты должны мониторироваться на предмет развития потенциальных нежелательных реакций.

Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью препарат Тримбоу следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел 5.2.). Такие пациенты должны наблюдаться на предмет развития потенциальных нежелательных реакций.

Нарушения со стороны органа зрения

При применении системных и местных кортикостероидов может наблюдаться нарушение зрения. Если у пациентов появляются такие симптомы, как помутнение зрения или другие нарушения зрения, пациенту необходимо обратиться к офтальмологу для оценки возможных причин нарушения зрения, которые могут быть связаны с катарактой, глаукомой или редкими заболеваниями, такими как центральная серозная хориоретинопатия, о которой сообщалось после применения системных и местных кортикостероидов.

Профилактика инфекций полости рта и глотки

Для уменьшения риска развития инфекций полости рта и глотки пациентам рекомендуется после ингаляции в предписанной дозе прополоскать рот и горло водой, не проглатывая ее, или почистить зубы.

Терапия с постепенным снижением доз

Состояние пациентов должно регулярно оцениваться врачом для того, чтобы их дозы беклометазона/гликопиррония/формотерола оставались оптимальными и изменялись только по рекомендации врача. Дозы следует постепенно снижать до наименьших, при которых сохраняется контроль над симптомами бронхиальной астмы.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее чем 100 мг на одну дозу (8,856 мг этанола в одной аэрозольной дозе, что эквивалентно 17,712 мг в двух дозах). Имеется теоретическая возможность взаимодействия у пациентов с гиперчувствительностью к этанолу, принимающих дисульфирам или метронидазол.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

Так как гликопирроний выводится главным образом через почки, потенциально возможно лекарственное взаимодействие с лекарственными препаратами, нарушающими механизмы почечной экскреции (см. раздел 5.2.). Эффект ингибирования транспорта органических катионов в почках (при использовании циметидина в качестве зондирующего ингибитора белков-транспортеров органических катионов OCT2 и MATE1) при ингаляционном введении гликопиррония показал ограниченное увеличение его общей системной экспозиции (AUC_{0-t}) на 16 % и небольшое снижение почечного клиренса на 20 % при одновременном применении циметидина.

Беклометазон менее зависит от метаболизма с участием CYP3A, чем некоторые другие ГКС, и в целом взаимодействия на уровне метаболизма маловероятны; однако нельзя исключать возможность системных эффектов при одновременном применении мощных ингибиторов CYP3A (например, ритонавира, кобицистата), и поэтому при одновременном применении этих препаратов рекомендуется соблюдение осторожности и проведение соответствующего наблюдения за пациентами.

Фармакодинамические взаимодействия

Относящиеся к формотеролу

Следует избегать применения некардиоселективных β-адреноблокаторов (в том числе и в составе глазных капель) у пациентов, применяющих ингаляционный формотерол. В случае их применения в связи с настоятельной необходимостью эффект формотерола может уменьшаться или исчезать.

Одновременное применение других β-адренергических препаратов может оказывать потенциально аддитивное действие; поэтому необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении β-адренергических препаратов с формотеролом.

Одновременное лечение хинидином, дизопирамидом, прокаинамидом, антигистаминными препаратами, ингибиторами моноаминоксидазы, трициклическими антидепрессантами и фенотиазинами может увеличивать продолжительность интервала QT и увеличить риск развития желудочковых аритмий. Кроме того, леводопа, левотироксин, окситоцин и алкоголь (этанол) могут ухудшать переносимость β_2-адреномиметиков сердцем.

Одновременное лечение ингибиторами моноаминоксидазы, включая препараты с аналогичными свойствами, такие как фуразолидон и прокарбазин, может усиливать гипертензивные реакции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Существует повышенный риск развития аритмий у пациентов, получающих одновременно анестезию галогенизированными анестетиками.

Одновременное применение производных ксантина, минерало- и глюкокортикостероидов или диуретиков может потенцировать возможный гипокалиемический эффект β_2-адреномиметиков (см. раздел 4.4.). Гипокалиемия может увеличить предрасположенность к развитию аритмий у пациентов, которые принимают сердечные гликозиды из группы наперстянки.

Относящиеся к гликопирронию

Долгосрочное применение препарата Тримбоу одновременно с другими препаратами, содержащими антихолинергические средства, не изучалось и поэтому не рекомендуется (см. раздел 4.4.).

Вспомогательные вещества

Препарат Тримбоу содержит небольшое количество этанола. Имеется теоретическая возможность взаимодействия у пациентов с гиперчувствительностью к этанолу, принимающих дисульфирам или метронидазол.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Отсутствует опыт применения пропеллента норфлурана (HFA134a) или доказательства проблем с безопасностью при его использовании во время беременности или в период грудного вскармливания у человека. Исследования влияния HFA134a на репродуктивную функцию и эмбриональное развитие у животных не выявили клинически значимых нежелательных эффектов.

Беременность

Отсутствуют или имеется ограниченное количество данных о применении препарата Тримбоу у беременных женщин.

Исследования, проведенные на животных, показали репродуктивную токсичность. Известно, что ГКС влияют на ранние стадии гестации, а β_2-адреномиметики, такие как формотерол, обладают токолитическим действием. Поэтому, в качестве меры предосторожности, желательно избегать применения препарата Тримбоу во время беременности и во время родов.

Препарат Тримбоу следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Новорожденные и грудные дети, чьи матери получали значительные дозы препарата Тримбоу во время беременности, должны быть обследованы на предмет выявления симптомов угнетения функции надпочечников.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Лактация

Отсутствуют клинические данные по применению препарата Тримбоу в период грудного вскармливания у человека.

ГКС экскретируются в грудное молоко. Можно предположить, что беклометазона дипропионат и его метаболиты также экскретируются в грудное молоко.

Неизвестно, выделяются ли формотерол или гликопирроний (включая их метаболиты) в грудное молоко человека, но они были обнаружены в молоке лактирующих животных. Антихолинергические средства, такие как гликопирроний, могут подавлять лактацию.

Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/воздержании от терапии препаратом Тримбоу с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и преимуществ терапии для матери.

Фертильность

Не проводилось никаких специальных исследований с препаратом Тримбоу по его безопасности в отношении фертильности у человека. Исследования, проведенные на животных, показали нарушение фертильности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Тримбоу не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями при применении препарата Тримбоу у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой были соответственно: дисфония (0,3 % и 1,5 %) и кандидоз полости рта (0,8 % и 0,3 %), которые обычно ассоциируются с применением ингаляционных ГКС; мышечные спазмы (0,4 % и 0,2 %), которые могут быть связаны с применением β_2-адреномиметика длительного действия; и сухость во рту (0,4 % и 0,5 %), которая является типичным эффектом антихолинергических препаратов.

У пациентов с бронхиальной астмой нежелательные реакции с бóльшей частотой наблюдались в первые 3 месяца после начала терапии и становились менее частыми при долгосрочном применении (после 6 месяцев лечения).

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции, связанные с применением беклометазона дипропионата/формотерола/гликопиррония, которые наблюдались во время клинических исследований и при постмаркетинговом применении препарата, а также нежелательные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

реакции, указанные для его отдельных компонентов, сгруппированные по системно-органным классам и с указанием частоты их встречаемости.

Частота НЯ определялась в соответствии со следующей классификацией: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10 000) и частота неизвестна (частота встречаемости не может быть определена по имеющимся данным)

Системно-органный класс (MedDRA)	*Частота*	*Нежелательные реакции*
Инфекции и инвазии	Часто	Пневмония (у пациентов с ХОБЛ), фарингит, кандидоз полости рта, инфекции мочевыводящих путей[1], назофарингит[1]
	Нечасто	Грипп[1], грибковые инфекции полости рта, кандидоз полости рта и глотки, кандидоз пищевода[1], грибковый (оро)фарингит, синусит[1], ринит[1], гастроэнтерит[1], вульвовагинальный кандидоз[1]
	Редко	Инфекции нижних отделов дыхательных путей (грибковые)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Гранулоцитопения[1]
	Очень редко	Тромбоцитопения[1]
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Аллергический дерматит[1]
	Редко	Реакции гиперчувствительности, включая эритему, отек губ, лица, глаз и глотки
Эндокринные нарушения	Очень редко	Угнетение функции надпочечников[1]
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Гипокалиемия[1], гипергликемия[1]
	Редко	Снижение аппетита
Психические нарушения	Нечасто	Двигательное беспокойство[1]
	Частота неизвестна	Психомоторная гиперактивность[1], нарушения сна[1], тревожность[1], депрессия[1], агрессивность[1], изменения поведения (главным образом у детей)[1]
	Редко	Бессонница
Нарушения со стороны	Часто	Головная боль

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Системно-органный класс (MedDRA)	*Частота*	*Нежелательные реакции*
нервной системы	Нечасто	Тремор, головокружение, дизгевзия (нарушение вкусовых ощущений)[1], гипестезия[1]
	Редко	Гиперсомния (патологическая сонливость)
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна	Помутнение зрения[1] (см. раздел 4.4.)
	Очень редко	Глаукома[1], катаракта[1]
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Отосальпингит[1]
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия), увеличение продолжительности интервала QT на электрокардиограмме, тахикардия, тахиаритмия[1], ощущение сердцебиения
	Редко	Стенокардия (стабильная[1] и нестабильная), экстрасистолы (желудочковые[1] и наджелудочковые), узловой ритм, синусовая брадикардия
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Гиперемия[1], «приливы» крови к кожным покровам[1], артериальная гипертензия
	Редко	Экстравазация крови (подтекание крови из сосудов в окружающие ткани)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Дисфония
	Нечасто	Астматический кризис[1], кашель, продуктивный кашель[1], раздражение глотки, носовое кровотечение[1], эритема глотки
	Редко	Парадоксальный бронхоспазм[1], обострение бронхиальной астмы[1], боль в ротоглотке, воспаление глотки, сухость в горле
	Очень редко	Диспноэ[1]
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	Диарея[1], сухость полости рта, дисфагия[1], тошнота, диспепсия[1], ощущение жжения в губах[1], кариес зубов[1], (афтозный) стоматит

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Системно-органный класс (MedDRA)	*Частота*	*Нежелательные реакции*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь[1], крапивница, зуд, гипергидроз[1]
	Редко	Ангионевротический отек[1]
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Мышечные спазмы, миалгия, боли в конечностях[1], скелетно-мышечные боли в грудной клетке[1]
	Очень редко	Замедление роста[1]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Редко	Дизурия[1], задержка мочи, нефрит[1]
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Упадок сил[1]
	Редко	Астения[1]
	Очень редко	Периферические отеки[1]
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Увеличение концентрации С-реактивного белка[1], увеличение количества тромбоцитов в периферической крови[1], увеличение концентраций свободных жирных кислот в крови[1], увеличение концентрации инсулина в крови[1], увеличение концентрации кетоновых тел в крови[1], снижение концентрации кортизола в крови[1]
	Редко	Повышение артериального давления[1], снижение артериального давления[1]
	Очень редко	Уменьшение плотности костной ткани[1]

[1] Нежелательные реакции, указанные в инструкциях по применению, как минимум, одного из входящих в состав препарата активных веществ, но не наблюдавшиеся при клинических исследованиях, проведенных с препаратом Тримбоу.

Следующие нежелательные реакции обычно ассоциировались с беклометазона дипропионатом: пневмония, грибковые инфекции полости рта, грибковые инфекции нижних отделов дыхательных путей, дисфония, раздражение глотки, гипергликемия, психические расстройства, снижение концентрации кортизола в крови, затуманенность зрения.

Следующие нежелательные реакции обычно ассоциировались с формотеролом: гипокалиемия, гипергликемия, тремор, ощущение сердцебиения, мышечные спазмы,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение артериального давления, снижение артериального давления, фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия), тахикардия, тахиаритмия, стенокардия (стабильная и нестабильная), желудочковые экстрасистолы, узловой ритм.

Следующие нежелательные реакции обычно ассоциировались с гликопирронием: глаукома, фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия), тахикардия, ощущение сердцебиения, сухость полости рта, кариес зубов, дизурия, задержка мочи, инфекции мочевыводящих путей.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 17 231-85-14

Эл. почта: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Департамент фармаконадзора и мониторинга безопасности, эффективности и качества медицинских изделий

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Телефон: +7 7172 235-135

Эл. почта: farm@dari.kz

https://www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка препаратом Тримбоу может вызывать признаки и симптомы, связанные с действием отдельных активных веществ препарата, включая симптомы, которые наблюдались при передозировке других β_2-адреномиметиков или антихолинергических препаратов, а также являются известными эффектами группы ингаляционных ГКС (см. раздел 4.4.).

Лечение

В случае передозировки пациент должен получать симптоматическую поддерживающую терапию, при необходимости с соответствующим мониторингом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: адренергические средства в сочетании с антихолинергическими средствами, в том числе тройные комбинации с кортикостероидами.

Код АТХ: R03AL09

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Тримбоу содержит три активных вещества – беклометазона дипропионат, формотерол и гликопирроний – в дозируемом аэрозольном ингаляторе, аэрозоль которого имеет экстрамелкодисперсные частицы со средним аэродинамическим диаметром около 1,1 микрометра, содержащие одновременно три активных вещества. Частицы аэрозоля препарата Тримбоу в среднем намного меньше частиц в лекарственных формах с неэкстрамелкодисперсными частицами. Это приводит к более выраженному эффекту беклометазона дипропионата, по сравнению с лекарственными формами с неэкстрамелкодисперсными частицами (100 мкг беклометазона дипропионата в препарате Тримбоу с экстрамелкодисперсными частицами аэрозоля эквивалентны по эффективности 250 мкг беклометазона дипропионата в лекарственной форме с неэкстрамелкодисперсными частицами).

Беклометазона дипропионат (БДП)

Беклометазона дипропионат, применяемый ингаляционно в рекомендованных дозах, оказывает характерное для глюкокортикостероидов (ГКС) противовоспалительное действие в верхних и нижних отделах дыхательных путей. ГКС широко применяются для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

уменьшения воспаления при хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей. Их действие опосредуется через связывание с глюкокортикостероидными рецепторами в цитоплазме, что приводит к увеличению транскрипции генов, кодирующих противовоспалительные белки.

Формотерол [формотерола фумарат] (ФФ)

Формотерол является селективным β_2-адреномиметиком, который вызывает расслабление гладких мышц бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. После однократного применения ингаляционной дозы бронхорасширяющее действие развивается быстро в течение 1–3 мин и продолжается в течение 12 ч.

Гликопирроний [гликопиррония бромид] (Г)

Гликопирроний представляет собой высокоаффинный антагонист мускариновых рецепторов (антихолинергическое средство) длительного действия, применяемый ингаляционно в качестве бронхорасширяющей терапии. Действие гликопиррония связано с подавлением бронхосуживающего эффекта ацетилхолина за счет блокирования его эффектов на гладкую мускулатуру дыхательных путей, что и приводит к расширению последних. Гликопиррония бромид представляет собой высокоаффинный антагонист мускариновых рецепторов. У человека была показана его более чем 4-кратная селективность по отношению к М3-рецепторам по сравнению с селективностью к М2-рецепторам.

Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования препарата Тримбоу 3 фазы при ХОБЛ включали два 52-недельных исследования с активным контролем. В клиническом рандомизированном исследовании TRILOGY (1368 пациентов) препарат Тримбоу сравнивали с комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ 100 мкг/6 мкг в режиме по 2 ингаляции 2 раза в сутки. В клиническом рандомизированном исследовании TRINITY (2691 пациент) сравнивали препарат Тримбоу с тиотропием 18 мкг в виде твердых капсул с порошком для ингаляций по 1 ингаляции 1 раз в сутки; кроме этого, препарат Тримбоу сравнивали со свободной тройной комбинацией, состоящей из комбинации с фиксированными дозами БДП/ФФ 100 мкг/6 мкг в режиме по 2 ингаляции 2 раза в сутки и тиотропия 18 мкг ингаляционного порошка в твердых капсулах по 1 ингаляции 1 раз в сутки.

Оба исследования были проведены у пациентов с клиническим диагнозом ХОБЛ, имеющих тяжелое или очень тяжелое снижение воздушного потока [с $ОФВ_1$ (объем форсированного выдоха за первую секунду) менее 50 % от его расчетного значения], с оценкой симптомов по индексу теста оценки ХОБЛ составляющему 10 баллов или выше и, по крайней мере, с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

одним обострением ХОБЛ в предыдущем году. В этих двух исследованиях приблизительно 20 % пациентов использовали спейсер АэроЧамбер Плюс (AeroChamber Plus).

Кроме этого, для подтверждения клинической эффективности и безопасности препарата Тримбоу были проведены два исследования фазы IIIb.

Исследование TRISTAR представляло собой 26-недельное открытое исследование с активным контролем, в котором сравнивали препарат Тримбоу с экстемпоральной комбинацией с фиксированными дозами флутиказона фуроата/вилантерола (доставляемая доза 92/22 мкг ингаляционного порошка), 1 ингаляция 1 раз в сутки плюс тиотропий 18 мкг ингаляционного порошка в твердых капсулах 1 ингаляция 1 раз в сутки (1157 рандомизированных пациентов). Исследование TRIBUTE представляло собой 52-недельное исследование, в котором сравнивали препарат Тримбоу с комбинацией с фиксированными дозами индакатерола/гликопиррония (доставляемая доза 85/43 мкг в твердых капсулах с порошком) по 1 ингаляции 1 раз в сутки (1532 рандомизированных пациента). Оба исследования были проведены на популяции пациентов с ХОБЛ, подобной той, что и в исследованиях TRILOGY и TRINITY.

Уменьшение обострений ХОБЛ

По сравнению с комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ препарат Тримбоу уменьшал частоту среднетяжелых и тяжелых обострений в течение 52 недель на 23 % (частота обострений: 0,41 против 0,53 случая на пациента в год, p = 0,005). По сравнению с ингаляционным применением тиотропия препарат Тримбоу уменьшал частоту среднетяжелых и тяжелых обострений в течение 52 недель на 20 % (частота обострений: 0,46 против 0,57 случаев на пациента в год, p = 0,003). Также по сравнению с ингаляционным применением тиотропия препарат Тримбоу уменьшал частоту тяжелых обострений (при исключении среднетяжелых обострений) на 32 % (частота обострений: 0,067 против 0,098 случаев на пациента в год, p = 0,017). Не наблюдалось каких-либо различий в частоте тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ при сравнении препарата Тримбоу с экстемпоральной комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ плюс тиотропий (частота среднетяжелых/тяжелых обострений: 0,46 против 0,45 случаев на одного пациента в год).

Кроме этого, по сравнению с фиксированной комбинацией БДП/ФФ и по сравнению с тиотропием препарат Тримбоу достоверно увеличивал время до развития первого обострения ХОБЛ [отношение рисков 0,80 (p = 0,020) и 0,84 (p = 0,015), соответственно], при этом не наблюдалось каких-либо различий между препаратом Тримбоу и экстемпоральной комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ плюс тиотропий (отношение рисков 1,06).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Влияние на легочную функцию

Влияние на $ОФВ_1$ на фоне остаточного действия препарата (до приема очередных доз)

По сравнению с комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ препарат Тримбоу увеличивал $ОФВ_1$ до приема очередных доз на 81 мл после 26 недель лечения и на 63 мл после 52 недель лечения. По сравнению с ингаляциями тиотропия препарат Тримбоу после 26 недель лечения достоверно увеличивал $ОФВ_1$ до приема очередных доз на 51 мл, а после 52 недель лечения – на 61 мл ($p < 0,001$).

По сравнению с комбинацией с фиксированными дозами индакатерол/гликопирроний препарат Тримбоу увеличил среднее значение $ОФВ_1$ перед приемом очередных доз через 52 недели лечения на 22 мл ($p = 0,018$). Сопоставимые улучшения, хотя и не статистически значимые, наблюдались на 26 и 52 неделе лечения. Не наблюдалось каких-либо различий при сравнении препарата Тримбоу и экстемпоральной комбинации с фиксированными дозами БДП/ФФ плюс тиотропий (различие в $ОФВ_1$ до приема очередных доз составляло 3 мл после 52 недель лечения).

Влияние на $ОФВ_1$ через 2 часа после приема очередных доз

В клиническом исследовании TRILOGY по сравнению с фиксированной комбинацией БДП/ФФ препарат Тримбоу достоверно увеличивал $ОФВ_1$ через 2 часа после приема очередных доз на 117 мл после 26 недель лечения и на 103 мл после 52 недель лечения ($p < 0,001$).

Влияние на емкость вдоха

В клиническом исследовании TRILOGY по сравнению с тиотропием препарат Тримбоу достоверно увеличивал емкость вдоха на 39 мл ($p = 0,025$) и на 60 мл ($p = 0,001$) после 26 недель и 52 недель лечения, соответственно. При сравнении препарата Тримбоу с экстемпоральной тройной комбинацией эффекты на емкость выдоха были сопоставимыми.

Клинические результаты лечения

В клиническом исследовании TRILOGY препарат Тримбоу после 26 недель лечения достоверно улучшал показатели, характеризующие одышку, определяемые по динамическому индексу одышки (ДИО) – фокальный показатель (на 1,71 единиц; $p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями, при этом скорректированные средние значения различий при сравнении с комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ (на 0,21 единицы; $p = 0,160$) не были статистически достоверными. Анализ данных, полученных у пациентов, ответивших на лечение, показал, что у достоверно большего процента пациентов имелось клинически значимое улучшение ДИО (фокальный показатель больше или равен 1) через 26 недель лечения препаратом Тримбоу по сравнению с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ (у 57,4 % против 51,8 % пациентов; p = 0,027). ДИО определялся только в клиническом исследовании TRILOGY.

Препарат Тримбоу также обладал статистически достоверным преимуществом над фиксированной комбинацией БДП/ФФ и над тиотропием, а также над комбинацией с фиксированными дозами индакатерола/гликопиррония в отношении улучшения качества жизни (определялось по респираторному опроснику госпиталя Святого Георгия – суммарный индекс). При сравнении препарата Тримбоу и экстемпоральной комбинации с фиксированными дозами флутиказона фуроата/вилантерола плюс тиотропий, различий не наблюдалось. Анализ данных пациентов, ответивших на лечение, показал, что достоверно больший процент пациентов имел клинически значимое улучшение (уменьшение этого индекса по сравнению с исходными значениями более или равное 4) после 26 недель и 52 недель лечения препаратом Тримбоу, чем при применении комбинации с фиксированными дозами БДП/ФФ или чем при применении тиотропия.

Бронхиальная астма

Программа клинической разработки 3 фазы при бронхиальной астме включала два рандомизированных, двойных слепых исследования с активным контролем продолжительностью 52 недели, одно из которых было проведено с препаратом Тримбоу со средней дозой беклометазона (БДП/Г/ФФ 100 мкг/12,5 мкг/6 мкг – исследование TRIMARAN) и другое – с препаратом Тримбоу с высокой дозой беклометазона дипропионата (БДП/Г/ФФ 200 мкг/12,5 мкг/6 мкг [препарат в Российской Федерации не зарегистрирован] – исследование TRIGGER).

Оба исследования были проведены у взрослых пациентов с клиническим диагнозом бронхиальной астмы, которая не контролировалась двойной терапией с использованием комбинации иГКС/β_2-адреномиметик длительного действия (БАДД) со средней дозой иГКС (исследование TRIMARAN) или с высокой дозой иГКС (исследование TRIGGER) (количество баллов по шкале ACQ-7 ≥1,5). В исследование включались только пациенты, перенесшие в течение предыдущего года, по крайней мере, одно обострение бронхиальной астмы, потребовавшее лечения системными глюкокортикостероидами, обращения в отделение оказания неотложной помощи или госпитализации.

В исследовании TRIMARAN проводилось сравнение препарата Тримбоу БДП/Г/ФФ 100 мкг/12,5 мкг/6 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки (N=579) с комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ 100 мкг/6 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки (N=576). В исследовании TRIGGER проводилось сравнение препарата Тримбоу БДП/Г/ФФ 200 мкг/12,5 мкг/6 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки (N=573) с применением только одной фиксированной комбинации БДП/ФФ 200 мкг/6 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки (N = 576) или с добавлением к ней 2,5 мкг тиотропия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

1 раз в сутки (N = 288) в качестве открытой группы с тройной терапией. Основная цель исследований состояла в том, чтобы продемонстрировать превосходство препаратов Тримбоу БДП/Г/ФФ 100 мкг/12,5 мкг/6 мкг или БДП/Г/ФФ 200 мкг/12,5 мкг/6 мкг (по 2 ингаляции 2 раза в сутки) над соответствующей двойной комбинацией с фиксированными дозами (со средними или высокими дозами иГКС/БАДД) в отношении комбинированных первичных конечных точек оценки эффективности (изменение $ОФВ_1$ перед приемом очередной дозы на 26 неделе по сравнению с его исходными значениями и частота умеренных и тяжелых обострений в течение 52 недель).

Исследование TRIGGER не имело достаточной мощности для оценки сравнительной эффективности препарата Тримбоу БДП/Г/ФФ 200 мкг/12,5 мкг/6 мкг и БДП/ФФ + 2,5 мкг тиотропия. Описательные результаты представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов, включенных в два основных исследования, составлял 54 года. Менее 20 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, и примерно 60 % пациентов составляли женщины. Во время исследования около 16 % (исследование TRIMARAN) и 23 % (исследование TRIGGER) пациентов использовали спейсер АэроЧамбер Плюс.

Уменьшение количества обострений бронхиальной астмы

В исследовании TRIMARAN препарат Тримбоу БДП/Г/ФФ 100 мкг/12,5 мкг/6 мкг достоверно уменьшал частоту среднетяжелых/тяжелых обострений по сравнению с комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ 100 мкг/6 мкг (скорректированный относительный риск 0,846, 95 % ДИ [0,725; 0,987]). В исследовании TRIGGER препарат Тримбоу БДП/Г/ФФ 200 мкг/12,5 мкг/6 мкг также уменьшал частоту среднетяжелых/тяжелых обострений по сравнению с комбинацией с фиксированными дозами БДП/ФФ 200 мкг/6 мкг, но этот эффект не достигал статистической достоверности (скорректированный относительный риск 0,880, 95 % ДИ [0,751; 1,030], p=0,11). Данные исследований TRIMARAN и TRIGGER свидетельствуют об увеличении времени до первого среднетяжелого/тяжелого обострения (вторичная конечная точка) в группе пациентов, принимавших тройную комбинацию, по сравнению с пациентами, принимавшими соответствующую двухкомпонентную комбинацию.

Влияние на показатели функции легких

В обоих исследованиях на фоне применения препаратов Тримбоу БДП/Г/ФФ 100 мкг/12,5 мкг/6 мкг и БДП/Г/ФФ 200 мкг/12,5 мкг/6 мкг после 26 недель лечения отмечали улучшение показателей функции легких: $ОФВ_1$ до приема очередной дозы (первичная конечная точка), максимальный $ОФВ_1$ за период 0–3 ч после приема очередных доз и утреннюю пиковую скорость выдоха (ПСВ) (главные вторичные конечные точки) по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

сравнению с комбинациями с фиксированными дозами БДП/ФФ 100 мкг/6 мкг и 200 мкг/6 мкг, соответственно. Все улучшения были статистически достоверными (см. Таблицу 1).

Таблица 1 – Результаты первичных и вторичных конечных точек (показателей эффективности)

Исследование	**TRIMARAN**	**TRIGGER**	
Сравниваемые виды лечения N = рандомизированные пациенты в группах лечения	**БДП/Г/ФФ 100/12,5/6 (N = 579) против БДП/ФФ[1] 100/6 (N = 576)**	**БДП/Г/ФФ 200/12,5/6 (N = 573) против БДП/ФФ[1] 200/6 (N = 576)**	**БДП/Г/ФФ 200/12,5/6 (N = 573) против БДП/ФФ[1] 200/6 + тиотропий 2,5[2] (N = 288)**
Главные конечные точки (показатели эффективности)			
$ОФВ_1$ перед приемом очередной дозы через 26 недель лечения (комбинированная первичная конечная точка)			
Различие на фоне лечения	+57 мл	+73 мл	-45 мл
Значение p	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
Среднетяжелые/тяжелые обострения за 52 недели лечения (комбинированная первичная конечная точка)			
Скорректированная частота на пациента в год	1,83 против 2,16	1,73 против 1,96	1,73 против 1,63
Изменение частоты	-15,4%	-12,0%	+7,0%
Значение p	p = 0,033	p = 0,110 (н.д.)	p = 0,502*
Главные вторичные и другие вторичные конечные точки (показатели эффективности)			
Максимальный $ОФВ_1$ за период времени 0–3 ч после приема очередных доз через 26 недель (главная вторичная конечная точка)			
Различие на фоне лечения	+84 мл	+105 мл	-33 мл
Значение p	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
Утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ) через 26 недель (главная вторичная конечная точка)			
Различие на фоне лечения	+8 л/мин	+8 л/мин	-0,2 л/мин
Значение p	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
Частота тяжелых обострений за 52 недели, объединенный анализ (главная вторичная конечная точка)			
Скорректированная частота на пациента в год	0,24 против 0,31		н. п.
Изменение частоты	-23,0%		
Значение p	p = 0,008*		
Время до развития первого среднетяжелого/тяжелого обострения за 52 недели лечения (вторичная конечная точка)			
Отношение рисков	0,84	0,80	1,03
Значение p	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
Время до развития первого тяжелого обострения за 52 недели лечения (вторичная конечная точка)			
Отношение рисков	0,79		н. п.
Значение p	p = 0,011*		

Комбинированные первичные конечные точки оценки эффективности ($ОФВ_1$ перед приемом очередной дозы к 26 неделе и частота умеренных и тяжелых обострений в течение 52 недель) и главные вторичные конечные точки оценки эффективности (максимальный $ОФВ_1$ за период времени 0–3 ч после приема очередных доз на 26 неделе, утренняя ПСВ через 26 недель и частота тяжелых обострений [объединенный анализ исследований

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

TRIMARAN и TRIGGER] за 52 недели лечения) были частью понижающей, закрытой подтверждающей стратегии тестирования, контролируемого таким образом по множественности.

Поскольку тест на превосходящую эффективность по одной из первичных конечных точек в исследовании TRIGGER не достиг статистической достоверности, результаты для конечных точек эффективности в исследовании TRIGGER и частоты тяжелых обострений (объединенный анализ) имеют номинальные p-значения и представлены описательно.

Поскольку исследование TRIGGER не имело достаточной мощности для оценки сравнительной эффективности препарата Тримбоу БДП/Г/ФФ 200 мкг/12,5 мкг/6 мкг с БДП/ФФ 200 мкг/6 мкг плюс тиотропий 2,5 мкг, неясно, являются ли наблюдаемые различия реальными или случайными результатами.

н.п. = не применимо

н.д. = статистически недостоверно

[1] = комбинация с фиксированными дозами БДП + ФФ

[2] = группа открытой экстемпорально составленной комбинации

* = номинальные значения p (в связи с иерархическим тестированием все значения p были выражены номинальными значениями для конечных точек эффективности в исследовании TRIGGER и запланированного анализа тяжелых обострений [данные, объединенные из исследований TRIMARAN и TRIGGER]).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические характеристики препарата Тримбоу

Системная экспозиция беклометазона дипропионата, формотерола и гликопиррония была изучена в фармакокинетическом исследовании, проведенном у здоровых добровольцев. В этом исследовании сравнивались данные, полученные после однократного применения препарата Тримбоу в отсутствующей в продаже лекарственной форме, содержащей удвоенную дозу гликопиррония от его одобренной дозы (4 ингаляции БДП/ФФ/Г 100 мкг/6 мкг/25 мкг) или после однократного применения «свободной тройной комбинации», состоящей из беклометазона дипропионата/формотерола (4 ингаляции по 100 мкг/6 мкг) и гликопиррония (4 ингаляции по 25 мкг). Максимальная концентрация в плазме крови и системная экспозиция беклометазона дипропионата, беклометазона 17-монопропионата (основного активного метаболита беклометазона дипропионата) и формотерола после применения комбинации с фиксированными дозами и свободной комбинации были сопоставимыми. Для гликопиррония максимальные концентрации в плазме крови после применения фиксированной и свободной комбинации были сопоставимыми, тогда как его системная экспозиция была несколько выше после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0004)

применения препарата Тримбоу, чем после применения «свободной тройной комбинации».

В этом исследовании также изучали потенциальное фармакокинетическое взаимодействие между действующими веществами препарата Тримбоу путем сравнения фармакокинетических данных, полученных после применения однократной дозы свободной комбинации, и данных после однократного приема тех же доз в комбинации беклометазона дипропионат/формотерол или тех же доз гликопиррония. Не было получено четких доказательств фармакокинетического взаимодействия, хотя «свободная тройная комбинация» показала преходящее незначительное повышение концентраций формотерола и гликопиррония в крови после ее однократного применения по сравнению с применением ее компонентов по отдельности (примечание: использованный в фармакокинетических исследованиях монопрепарат гликопиррония в дозируемом аэрозольном ингаляторе на рынке отсутствует).

Дозопропорциональность системной и легочной экспозиции беклометазона дипропионата была изучена в фармакокинетическом исследовании, проведенном у здоровых добровольцев с не представленными на рынке составами препарата Тримбоу, содержащими удвоенную дозу гликопиррония (в виде номинальной дозы). В этом исследовании сравнивали данные, полученные после однократного применения (4 ингаляции) препарата Тримбоу БДП/Г/ФФ 200 мкг/25 мкг/6 мкг или однократного применения (4 ингаляции) препарата Тримбоу БДП/Г/ФФ 100 мкг/25 мкг/6 мкг (оба являются не представленными на рынке составами, содержащими двойную от одобренной дозу гликопиррония). Лечение препаратом Тримбоу БДП/Г/ФФ 200 мкг/25 мкг/6 мкг приводило к в 2 раза большей системной и легочной экспозиции беклометазона дипропионата и его главного метаболита (беклометазона 17-монопропионата) по сравнению с препаратом Тримбоу БДП/Г/ФФ 100 мкг/25 мкг/6 мкг, что связано с разными дозами беклометазона дипропионата в этих двух составах. Системная и легочная экспозиция гликопиррония и формотерола была сопоставимой после двух видов лечения, хотя наблюдалась большая вариабельность C_{max} гликопиррония бромида.

Сравнение фармакокинетических данных клинических исследований показало, что фармакокинетика беклометазона 17-монопропионата, формотерола и гликопиррония у пациентов с ХОБЛ, пациентов с бронхиальной астмой и здоровых добровольцев была сопоставимой.

<u>Влияние применения спейсера на фармакокинетику</u>

Применение препарата Тримбоу с использованием спейсера АэроЧамбер Плюс (AeroChamber Plus) у пациентов с ХОБЛ увеличивает поступление в легкие беклометазона 17-монопропионата, формотерола и гликопиррония (максимальная плазменная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

концентрация увеличилась на 15 %, 58 % и 60 %, соответственно). Общая системная экспозиция [измеренная по площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-t})] незначительно уменьшалась для беклометазона 17-монопропионата (на 37 %) и формотерола (на 24 %), в то время как для гликопиррония она увеличивалась (на 45 %) (см. также раздел 4.2.).

Особые группы пациентов

Фармакокинетика у пациентов с почечной недостаточностью

Легкая почечная недостаточность и почечная недостаточность средней степени тяжести не влияла на системную экспозицию (AUC_{0-t}) беклометазона дипропионата, его метаболита беклометазона 17-монопропионата, формотерола и гликопиррония. Однако у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73 $м^2$) наблюдалось до 2,5-кратное увеличение общей системной экспозиции гликопиррония, как следствие значительного уменьшения его почечной экскреции (приблизительно 90 % снижение почечного клиренса гликопиррония). Моделирование, проведенное с использованием фармакокинетической модели, показало, что даже при массе тела менее 40 кг в сочетании со скоростью клубочковой фильтрации ниже 27 мл/мин/1,73 $м^2$ увеличение системной экспозиции действующих веществ препарата Тримбоу остается в диапазоне 2,5-кратного увеличения по сравнению с системной экспозицией у обычных пациентов с медианными значениями этих ковариат.

Беклометазона дипропионат

Беклометазона дипропионат – это пролекарство со слабым сродством связывания с глюкокортикостероидными рецепторами. Под действием ферментов эстераз он подвергается гидролизу с образованием активного метаболита – беклометазона 17-монопропионата, который обладает более сильным местным противовоспалительным действием, чем пролекарство беклометазона дипропионат.

Абсорбция, распределение и биотрансформация

После ингаляции беклометазона дипропионат быстро абсорбируется в легких; его абсорбции предшествует почти полное превращение под воздействием присутствующих в большинстве тканей эстераз в активный метаболит – беклометазона 17-монопропионат.

Биодоступность активного метаболита связана с его абсорбцией в легких (36 %) и в желудочно-кишечном тракте (абсорбция проглоченной части дозы). Биодоступность проглоченного неизмененного беклометазона дипропионата ничтожно мала, однако его пресистемное метаболическое превращение в беклометазона 17-монопропионат приводит к тому, что часть проглоченной дозы (41 %) всасывается в виде активного метаболита. При

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

увеличении ингаляционной дозы наблюдается приблизительно линейное увеличение системной экспозиции.

После ингаляции беклометазона дипропионата абсолютная биодоступность неизмененного беклометазона дипропионата составляет 2 %, а беклометазона 17-монопропионата - 62 % от номинальной дозы.

После внутривенного введения распределение беклометазона дипропионата и его активного метаболита характеризуется высоким плазменным клиренсом (150 л/ч и 120 л/ч, соответственно), малым объемом распределения в состоянии достижения равновесной концентрации в крови у беклометазона дипропионата (20 л) и более высоким объемом распределения в состоянии достижения равновесной концентрации в крови у его активного метаболита (424 л). Связь с белками плазмы крови умеренно высокая.

Элиминация

Беклометазона дипропионат выводится, главным образом, через кишечник, в основном в виде полярных метаболитов. Почечная экскреция беклометазона дипропионата и его метаболитов является незначительной. Элиминационные периоды полувыведения беклометазона дипропионата и беклометазона 17-монопропионата составляют 0,5 ч и 2,7 ч, соответственно.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика у пациентов с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика беклометазона дипропионата у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. Однако при печеночной недостаточности не ожидается изменения фармакокинетики и профиля безопасности беклометазона дипропионата, так как он подвергается очень быстрому метаболизму под влиянием ферментов эстераз, присутствующих в жидком содержимом тонкого кишечника, сыворотке крови, легких и печени, с образованием более полярных продуктов: беклометазона 21-монопропионата, беклометазона 17-монопропионата и беклометазона.

Формотерол

Абсорбция и распределение

После ингаляции формотерол всасывается в легких и в желудочно-кишечном тракте (от 60 % до 90 % ингаляционной дозы проглатывается после ингаляции). Как минимум, 65 % проглоченной части дозы абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. После приема внутрь максимальная концентрация неизмененного формотерола в плазме крови (C_{max}) достигается в течение 0,5–1 ч. Связь с белками плазмы крови у формотерола составляет 61–64 %, при этом 34 % формотерола связывается с альбумином. В диапазоне концентраций, которые отмечаются после применения терапевтических доз, не наблюдалось насыщения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

связи формотерола с белками плазмы крови. При приеме внутрь период полувыведения составляет 2–3 ч. При ингаляции от 12 мкг до 96 мкг формотерола абсорбция формотерола является линейной.

Биотрансформация

Формотерол активно метаболизируется, главным путем метаболизма является прямая конъюгация на уровне фенолгидроксильной группы. Конъюгат с глюкуроновой кислотой является неактивным. Вторым главным путем метаболизма формотерола является О-деметилирование с последующей конъюгацией на уровне фенол-2'-гидроксильной группы. В О-деметилировании формотерола участвуют изоферменты системы цитохрома Р450: CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19. Метаболизм формотерола, по-видимому, осуществляется в основном в печени. Формотерол в терапевтически значимых концентрациях не ингибирует изоферменты системы цитохрома Р450.

Элиминация

Суммарная почечная экскреция формотерола после однократной ингаляции из порошкового ингалятора линейно увеличивается в диапазоне доз от 12 до 96 мкг. В среднем 8 % и 25 % дозы выводится в виде неизмененного и общего формотерола, соответственно. Исходя из плазменных концентраций формотерола после его однократной ингаляции в дозе 120 мкг 12 здоровыми добровольцами, было определено среднее значение его элиминационного периода полувыведения, составляющее 10 ч. Право- и левовращающие энантиомеры формотерола, выводящиеся почками, составляли 40 % и 60 % от количества неизмененного активного вещества в моче, соответственно. Относительное соотношение этих двух энантиомеров остается постоянным в изучаемом диапазоне доз; нет данных об относительном накоплении одного или другого энантиомера при курсовом приеме формотерола.

У здоровых добровольцев после приема внутрь формотерола (40–80 мкг) 6–10 % дозы обнаруживалось в моче в виде неизмененного формотерола; 8 % дозы – в виде глюкуронида. В общей сложности 67 % от принятой внутрь дозы формотерола выводится почками (преимущественно в виде метаболитов), остальная часть дозы – кишечником. Почечный клиренс формотерола составляет 150 мл/мин.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика формотерола у пациентов с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью фармакокинетика формотерола не изучалась, однако, так как формотерол преимущественно выводится с помощью печеночного метаболизма, можно ожидать увеличения его системной экспозиции у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Гликопирроний

Абсорбция и распределение

Гликопирроний имеет структуру четвертичного аммониевого соединения, которая ограничивает его прохождение через биологические мембраны и обусловливает его медленную, вариабельную и неполную абсорбцию в желудочно-кишечном тракте. После ингаляции гликопиррония легочная биодоступность составляла 10,5 % (при приеме активированного угля), в то время как его абсолютная биодоступность составляла 12,8 % (без приема активированного угля), что подтвердило ограниченную абсорбцию проглоченного гликопиррония из желудочно-кишечного тракта и показало, что более 80 % системной экспозиции гликопиррония связано с его абсорбцией в легких. При повторных ингаляциях доз гликопиррония от 12,5 до 50 мкг два раза в сутки с помощью дозированного аэрозольного ингалятора у пациентов с ХОБЛ фармакокинетика гликопиррония была линейной с небольшим системным накоплением в состоянии достижения равновесной концентрации в крови (медиана коэффициента накопления 2,2–2,5).

Объем распределения (Vz) ингаляционного гликопиррония выше по сравнению с его внутривенным инфузионным введением (6420 л и 323 л соответственно), что отражает более медленную элиминацию после ингаляции.

Биотрансформация

Метаболизм гликопиррония *in vitro* (микросомы печени и гепатоциты человека, собаки, крысы, мыши и кролика) был сопоставимым у разных видов, а основной метаболической реакцией было гидроксилирование на фенильном или циклопентильном кольцах. Было установлено, что CYP2D6 является единственным изоферментом, участвующим в метаболизме гликопиррония.

Элиминация

Среднее значение периода полувыведения гликопиррония у здоровых добровольцев составляло приблизительно 6 ч после его внутривенного введения, в то время как при ингаляционном применении в состоянии достижения равновесной концентрации гликопиррония в крови у пациентов с ХОБЛ он колебался от 5 до 12 ч. После однократного внутривенного введения гликопиррония 40 % введенной дозы выводилось с мочой в течение 24 часов. У пациентов с ХОБЛ, получавших повторные ингаляции гликопиррония 2 раза в сутки, процент дозы, выводимой с мочой, в состоянии достижения равновесной концентрации в крови составлял от 13,0 % до 14,5 %. Средние значения почечного клиренса были сопоставимыми при всем диапазоне тестируемых доз, а также после однократных и повторных ингаляций (диапазон колебаний почечного клиренса 281–396 мл/мин).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Норфлуран

Этанол безводный

Хлористоводородная кислота 1 М

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

22 месяца.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

До начала использования:

При температуре от 2 до 8 °С, в защищенном от солнечных лучей месте, вдали от нагревательных приборов.

После начала использования:

Не более 4 месяцев при температуре не выше 25 °С в пределах срока годности препарата. Дату начала хранения при комнатной температуре следует отмечать на упаковке. Хранение препарата в холодильнике недопустимо.

Баллон находится под давлением: не подвергать воздействию высокой температуры (выше 50 °С), не протыкать, не бросать в огонь, даже пустой.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Алюминиевый баллон с дозирующим клапаном, содержащий 120 доз препарата. Баллон вставляют в пластиковый распылитель из полипропилена (ингалятор) со встроенным счетчиком доз.

По 1 баллону с ингалятором и листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по пользованию ингалятором

Тестирование ингалятора

Перед использованием ингалятора в первый раз пациент должен произвести одно распыление аэрозоля в воздух, чтобы убедиться, что ингалятор работает правильно (т. е. клапанное устройство заполнено раствором). До первого использования дозированного аэрозольного ингалятора, содержащего 120 доз аэрозоля, счетчик дозы должен показывать 121, а после первого использования (распыления одной дозы аэрозоля в воздух) счетчик доз должен показывать 120 (см. рисунок ниже).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)



Использование ингалятора

При проведении ингаляции пациентам следует находиться в положении «стоя» или «сидя». Необходимо выполнить указанные ниже последовательные действия. **ВАЖНО**: шаги 2–5 не должны выполняться слишком быстро:

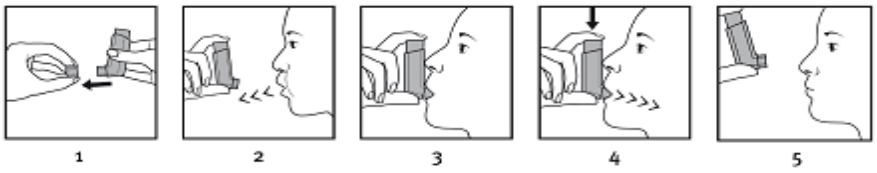
1. Снять защитный колпачок с мундштука и проверить, что мундштук чист и не содержит пыли и загрязнений или каких-либо других посторонних предметов.

2. Сделать медленный глубокий выдох (глубиной, удобной пациенту), чтобы выдохнуть воздух из легких.

3. Держа ингалятор вертикально, чтобы дно баллона было направлено вверх, вставить мундштук между зубами, не прикусывая его. Затем охватить мундштук губами, при этом язык должен быть расположен под мундштуком.

4. В то же время начать медленный глубокий вдох через рот в течение 4–5 сек. Сразу после начала вдоха сильно нажать на верхнюю часть (дно) баллона дозированного аэрозольного ингалятора, чтобы провести одно распыление аэрозоля.

5. Задержать дыхание на столько, насколько это возможно, затем извлечь ингалятор изо рта и медленно выдохнуть. Нельзя выдыхать в ингалятор.



6. Затем проверить счетчик доз, чтобы убедиться, что его показания изменились соответствующим образом.

Чтобы провести вторую ингаляцию, следует подержать ингалятор в вертикальном положении примерно 30 секунд и повторить шаги с 2 по 6.

Если после ингаляции либо из ингалятора, либо из уголков рта появляется аэрозоль, это значит, что препарат не попал в легкие, и тогда процедуру следует повторить с шага 2.

После проведения ингаляции пациенты должны закрыть ингалятор защитным колпачком мундштука и проверить счетчик доз.

После проведения ингаляции необходимо прополоскать рот и горло водой, не проглатывая ее, или почистить зубы (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Когда необходимо приобретать новый ингалятор

Следует рекомендовать пациентам приобрести новый ингалятор, когда счетчик доз показывает число 20. Пациентам следует прекратить пользоваться ингалятором, когда счетчик доз показывает 0, поскольку любые количества аэрозоля, оставшиеся в ингаляторе, могут быть недостаточными для получения полной дозы.

Дополнительные инструкции для отдельных групп пациентов

Пациентам со слабыми руками может быть легче держать ингалятор двумя руками. При этом указательные пальцы должны быть размещены на верхней части баллона дозированного аэрозольного ингалятора, а оба больших пальца на основании ингалятора.

Пациентам, которым сложно синхронизировать распыление аэрозоля со вдохом, можно пользоваться спейсером АэроЧамбер Плюс (AeroChamber Plus), который должен правильно очищаться в соответствии с рекомендациями в инструкции к нему. Такие пациенты должны получить от своего лечащего врача или фармацевта рекомендации по правильному использованию и уходу за ингалятором и спейсером. Лечащий врач или фармацевт должны проверить технику проведения ингаляции, чтобы быть уверенными в оптимальном поступлении действующих веществ в легкие. Это может быть достигнуто пациентами, использующими АэроЧамбер Плюс (AeroChamber Plus), одним непрерывным медленным и глубоким вдохом через спейсер без каких-либо задержек между распылением аэрозоля и ингаляцией. В качестве альтернативы для получения активных веществ пациенты могут после распыления аэрозоля в спейсер просто дышать через рот, как указано в инструкции по применению спейсера (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Использование препарата со спейсером

Фармакокинетические данные при применении однократной дозы (см. раздел 5.2.) продемонстрировали, что в сравнении с обычным применением без использования спейсера применение препарата Тримбоу со спейсером АэроЧамбер Плюс увеличивало общую системную экспозицию (AUC_{0-t}) гликопиррония. Однако доступные данные по безопасности по результатам долгосрочных клинических исследований не выявили каких-либо опасений в отношении безопасности (см. раздел 5.1.).

Очистка ингалятора

Для регулярной очистки ингалятора пациентам следует еженедельно снимать колпачок с мундштука и вытирать наружную и внутреннюю часть мундштука сухой тканью. Нельзя извлекать баллон из ингалятора и использовать воду или другие жидкости для очистки мундштука.

Неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Италия

Кьези Фармацевтичи С.п.А.	Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Адрес: Виа Палермо 26/А, 43122 Парма, Италия	Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italy

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Кьези Фармасьютикалс»

Адрес: 127055, г. Москва, ул. Лесная, д.43

Телефон: +7 495 9671212

Факс: +7 495 9671211

Эл. почта: compliance.ru@chiesi.com

При упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»:

Адрес: 305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1 а/18

Телефон/факс: +7 (4712) 34-03-13

www.pharmstd.ru

Республика Беларусь

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Amaxa LTD» (Великобритания) в Республике Беларусь

Адрес: 220083, г. Минск, пр. Дзержинского, 104, офис 51

Телефон: + 375 17 259 44 44

Эл. почта: phv@amaxa-pharma.com

Республика Казахстан

ТОО «Ацино Каз»

Адрес: 050047, г. Алматы, Бостандыкский район, пр. Нұрсұлтан Назарбаев, д. 223, н. п. 243

Телефон: +7 (727) 364-56-61

Эл. почта: pv-kaz@acino.swiss

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.06.2025 № 15950
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тримбоу доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/