

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimbow, 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dostarczona dawka (dawka opuszczająca ustnik) zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).

Każda odmierzona dawka (dawka opuszczająca zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór (aerozol inhalacyjny).

Roztwór bezbarwny do żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 (wpływ na kontrolę objawów i zapobieganie zaostrzeniom, patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka produktu leczniczego Trimbow to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę. Maksymalna dawka produktu leczniczego Trimbow to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek można stosować produkt leczniczy Trimbow w zalecanej dawce. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, stosowanie produktu leczniczego Trimbow należy rozważyć tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak istotnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Trimbow u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

Sposób podawania

Do podawania wziewnego.

W celu zapewnienia właściwego podania produktu leczniczego lekarz lub inna osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna pokazać pacjentowi, jak prawidłowo korzystać z inhalatora, oraz regularnie sprawdzać prawidłowość techniki inhalacji wykonywanej przez pacjenta. Należy zalecić pacjentowi, aby uważnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał zawartej tam instrukcji stosowania.

Po inhalacji pacjenci powinni wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby szczoteczką (patrz punkt 4.4 i 6.6).

Produkt leczniczy Trimbow jest wyposażony w licznik dawek lub wskaźnik dawek znajdujący się w tylnej części inhalatora, pokazujący liczbę pozostałych dawek. W przypadku pojemników ciśnieniowych zawierających 60 i 120 dawek, każdorazowe naciśnięcie pojemnika przez pacjenta powoduje rozpylenie roztworu, a licznik dawek pokazuje o jedno rozpylenie mniej.

W przypadku pojemnika ciśnieniowego zawierającego 180 dawek, każdorazowe naciśnięcie pojemnika ciśnieniowego przez pacjenta powoduje rozpylenie roztworu, a wskaźnik dawek nieznacznie się obraca; liczba pozostałych rozpyleń jest wskazywana w odstępach co 20.

Należy poinformować pacjentów, aby nie upuszczali inhalatora, ponieważ może to spowodować odliczenie kolejnej dawki.

Instrukcja dotycząca stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie stosować w stanach ostrych.

Produkt leczniczy Trimbow nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w leczeniu ostrego zaostrzenia POChP (tzn. w terapii ratunkowej).

Nadwrażliwość

Po podaniu produktu leczniczego Trimbow zgłaszano natychmiastowe reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na reakcje alergiczne, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy (w tym trudności w oddychaniu lub połykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Trimbow i rozpocząć leczenie alternatywne.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Paradoksalny skurcz oskrzeli może objawiać się natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i duszności po podaniu dawki. Taki stan należy niezwłocznie leczyć za pomocą szybko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela (lek doraźny). Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Trimbow, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, rozpocząć leczenie alternatywne.

Nasilanie się choroby

Zaleca się nie przerywać nagle leczenia produktem leczniczym Trimbow. Jeśli pacjenci uważają, że leczenie jest nieskuteczne, powinni kontynuować leczenie i zwrócić się do lekarza o poradę. Zwiększenie częstości stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na nasilenie choroby podstawowej i konieczna jest ponowna ocena sposobu leczenia. Nagłe i postępujące nasilenie objawów POChP może zagrażać życiu, dlatego pacjent powinien pilnie zostać zbadany przez lekarza.

Wpływ na układ krążenia

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trimbow u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, zwłaszcza z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią [przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca], idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, ciężką chorobą serca (zwłaszcza ostrym zawałem mięśnia sercowego, chorobą niedokrwienną serca, zastoinową niewydolnością serca), okluzyjnymi chorobami naczyniowymi (zwłaszcza miażdżycą tętnic), nadciśnieniem tętniczym i tętniakami.

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc > 450 milisekund u mężczyzn lub > 470 milisekund u kobiet), wrodzonym lub wywołanym przez produkty lecznicze, ponieważ tacy pacjenci zostali wykluczeni z badań klinicznych nad produktem leczniczym Trimbow.

Jeśli planuje się znieczulenie za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu leczniczego Trimbow przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Należy ponadto zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trimbow u pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i nieleczoną hipokaliemią.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększaniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice w obrębie grupy między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas wziewnego przyjmowania każdego z kortykosteroidów, szczególnie przepisywanych w dużych dawkach do stosowania przez długi okres. Dawka dobową produktu leczniczego Trimbow odpowiada średniej dawce kortykosteroidu podawanego wziewnie; ponadto wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego przyjmowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, objawy odpowiadające zespołowi Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma, jaskra i – rzadziej – szereg działań związanych z psychiką lub zachowaniem, w tym nadaktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci). Z tego względu ważne jest regularne badanie pacjenta.

Produkt leczniczy Trimbow należy podawać ostrożnie pacjentom z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc, zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi dróg oddechowych.

Hipokaliemia

Leczenie agonistą receptorów beta-2 może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Może się to przyczynić do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu krążenia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ciężką postacią POChP, ponieważ działanie to może się nasilać pod wpływem niedotlenienia. Hipokaliemia może się również nasilić wskutek jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych mogących powodować hipokaliemię, takich jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5).

Zaleca się również zachowanie ostrożności, jeśli pacjenci stosują doraźnie kilka leków rozszerzających oskrzela. Zaleca się, by w takich sytuacjach kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Hiperqlikemia

Wdychanie formoterolu może powodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z cukrzycą należy kontrolować stężenie glukozy we krwi zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

Działanie przeciwcholinergiczne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania glikopironium u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu. Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności niezwłocznego przerwania stosowania produktu leczniczego Trimbow i skontaktowania się z lekarzem, jeśli jakiegokolwiek z tych objawów podmiotowych i przedmiotowych wystąpią.

Ponadto, z powodu działania przeciwcholinergicznego glikopironium nie zaleca się jednoczesnego długotrwałego podawania produktu leczniczego Trimbow z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwcholinergiczne (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, produkt leczniczy Trimbow należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 5.2). Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Trimbow należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 5.2). Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

Stosowanie z komorą inhalacyjną

Z danych farmakokinetycznych dotyczących pojedynczej dawki (patrz punkt 5.2) wynika, że w porównaniu z rutynowym zastosowaniem bez komory inhalacyjnej, podczas stosowania produktu leczniczego Trimbow z komorą inhalacyjną AeroChamber Plus zwiększa się całkowity wpływ glikopironium na organizm (AUC_{0-t}). Dotyczące bezpieczeństwa stosowania dostępne dane pochodzące z długotrwałych badań klinicznych nie wzbudzają jednak żadnych istotnych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie zakażeniom jamy ustnej i gardła

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia drożdżycy jamy ustnej i gardła, pacjentom należy zalecić wypłukanie jamy ustnej i gardła wodą, bez jej połknięcia, lub umycie zębów szczoteczką po inhalacji zalecanej dawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ glikopironium jest eliminowane głównie przez nerki, możliwa jest interakcja z produktami leczniczymi wpływającymi na mechanizmy wydalania nerkowego (patrz punkt 5.2). Skutkiem wpływu hamowania transportu kationów organicznych w nerkach (po podaniu cymetydyny jako doświadczalnego inhibitora nośników OCT2 i MATE1) na podatność na wziewnie podawane glikopironium było, spowodowane jednoczesnym podawaniem cymetydyny, ograniczone zwiększenie całkowitego wpływu na organizm (AUC_{0-t}) o 16% oraz niewielkie zmniejszenie klirensu nerkowego o 20%.

Metabolizm beklometazonu w mniejszym stopniu zależy od CYP3A niż w przypadku innych kortykosteroidów i interakcje są raczej mało prawdopodobne, jednak nie można wykluczyć wystąpienia działań ogólnoustrojowych po jednoczesnym stosowaniu silnie działających inhibitorów CYP3A (np. rytonawir, kobicystat). Z tego względu zaleca się ostrożność i właściwe monitorowanie podczas stosowania tych produktów leczniczych.

Interakcje farmakodynamiczne

Związane z formoterolem

U pacjentów stosujących formoterol wziewnie należy unikać podawania niekardioselektywnych leków beta-adrenolitycznych (w tym w postaci kropli do oczu). Jeśli z ważnych powodów są one podawane, działanie formoterolu zmniejszy się lub zaniknie.

Podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami beta-adrenergicznymi może następować sumowanie się działania; należy więc zachować ostrożność podczas przepisywania formoterolu do stosowania jednocześnie z innymi lekami beta-adrenergicznymi.

Jednoczesne leczenie chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, lekami przeciwhistaminowymi, inhibitorami monoaminoooksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub fenotiazynami może wydłużyć odstęp QT i zwiększyć ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca. Ponadto L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na leki beta-2-sympatykomimetyczne.

Jednoczesne leczenie inhibitorami monoaminooksydazy lub produktami leczniczymi o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze.

Ryzyko zaburzeń rytmu serca zwiększa się u pacjentów poddawanych jednocześnie znieczuleniu za pomocą halogenowych węglowodorów.

Jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi może nasilać działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta-2 (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększyć skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

Związane z glikopironium

Nie badano jednoczesnego długotrwałego podawania produktu leczniczego Trimbow z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwcholinergiczne i dlatego takie stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Substancje pomocnicze

Trimbow zawiera małą ilość etanolu. Teoretycznie jest możliwe wystąpienie interakcji u szczególnie wrażliwych pacjentów przyjmujących disulfiram lub metronidazol.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak doświadczenia lub dowodów dotyczących kwestii bezpieczeństwa stosowania gazu nośnego norfluranu (HFA134a) w okresie ciąży lub laktacji u ludzi. Badania nad wpływem HFA134a na reprodukcję i rozwój zarodka i płodu u zwierząt nie wykazały jednak istotnych klinicznie działań niepożądanych.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Trimbow u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że glikokortykosteroidy wywołują skutki we wczesnej fazie ciąży, natomiast substancje beta-2-sympatykomimetyczne, takie jak formoterol, mają działania tokolityczne. Dlatego, w celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu Trimbow w okresie ciąży i podczas porodu.

Produkt leczniczy Trimbow należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla pacjentki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Należy obserwować, czy u niemowląt i noworodków, których matki otrzymywały znaczące dawki produktu leczniczego Trimbow, nie występują objawy hamowania czynności nadnerczy.

Karmienie piersią

Brak istotnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow podczas karmienia piersią u ludzi.

Glikokortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego. Można założyć, że beklometazonu dipropionian i jego metabolity również przenikają do mleka ludzkiego.

Nie wiadomo, czy formoterol lub glikopironium (w tym ich metabolity) przenikają do mleka ludzkiego, ale wykryto je w mleku karmiących zwierząt. Substancje przeciwcholinergiczne, takie jak glikopironium, mogą hamować laktację.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Trimbow, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono swoistych badań nad produktem leczniczym Trimbow, dotyczących bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do płodności u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zaburzenie płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Trimbow nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem leczniczym Trimbow były: kandydoza jamy ustnej (która wystąpiła u 0,5% pacjentów narażonych na działanie leku), zwykle związana z podawaniem wżewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,5%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, suchość w jamie ustnej (0,5%), co jest typowym działaniem przeciwcholinergicznym.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Kliniczny program prac nad doskonaleniem produktu leczniczego Trimbow prowadzono u pacjentów z umiarkowaną, ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP. W badaniach dotyczących dawki wielokrotnej, łącznie 2 004 pacjentów leczono beklometazonu dipropionianem z formoterolu fumaranem dwuwodnym i glikopironium w dawce 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów w docelowym schemacie dawkowania (dwie inhalacje dwa razy na dobę). Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP) ¹ , zapalenie gardła ¹ , kandydoza jamy ustnej, zakażenie dróg moczowych ¹ , zapalenie błony śluzowej nosa i gardła ¹	Często
	Grypa ¹ , zakażenie grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku ¹ , zapalenie zatok przynosowych ¹ , zapalenie błony śluzowej nosa ¹ , zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit ¹ , kandydoza sromu i pochwy ¹	Niezbyt często
	Zakażenie (grzybicze) dolnych dróg oddechowych	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia ¹	Niezbyt często
	Małopłytkowość ¹	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry ¹	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy ¹	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia ¹ , hiperglikemia ¹	Niezbyt często
	Zmniejszenie łaknienia	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	Niepokój ¹	Niezbyt często
	Nadmierna aktywność psychoruchowa ¹ , zaburzenia snu ¹ , lęk ¹ , depresja ¹ , agresja ¹ , zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci) ¹	Częstość nieznana
	Bezsensowność	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drżenie ¹ , zawroty głowy ¹ , zaburzenia smaku ¹ , niedoczulica ¹	Niezbyt często
	Hipersomnia	Rzadko
Zaburzenia oka	Jaskra ¹ , zaćma ¹	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie trąbki słuchowej ¹	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, częstoskurcz, tachyarytmia ¹ , kołatanie serca	Niezbyt często
	Dławica piersiowa (stabilna ¹ i niestabilna), dodatkowe pobudzenia komorowe ¹ , rytm węzłowy, bradykardia zatokowa	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie ¹ , uderzenie gorąca ¹	Niezbyt często
	Wynaczynienie krwi, nadciśnienie tętnicze	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Często
	Kaszel, kaszel z odkrztuszaniem ¹ , podrażnienie gardła, krwawienie z nosa ¹	Niezbyt często
	Paradoksalny skurcz oskrzeli ¹ , ból jamy ustnej i gardła	Rzadko
	Duszność ¹	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ¹ , suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia połykania ¹ , nudności ¹ , niestrawność ¹ , uczucie pieczenia warg ¹ , próchnica zębów ¹	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ¹ , pokrzywka ¹ , świąd ¹ , nadmierne pocenie się ¹	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy ¹	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni, ból kończyny ¹ , ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej ¹	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu ¹	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne oddawanie moczu ¹ , zatrzymanie moczu ¹	Niezbyt często
	Zapalenie nerek ¹	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ¹ , astenia ¹	Niezbyt często
	Obrzęk obwodowy ¹	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego ¹ , zwiększenie liczby płytek krwi ¹ , zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych ¹ , zwiększenie stężenia insuliny we krwi ¹ , zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi ¹ , zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi ¹	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi ¹ , zmniejszenie ciśnienia krwi ¹	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości ¹	Bardzo rzadko

¹ Działania niepożądane zgłaszane w ChPL obejmujące co najmniej jeden z poszczególnych składników, ale nieobserwowane jako działania niepożądane podczas prac klinicznych nad doskonaleniem produktu leczniczego Trimbow

Poniższe spośród zaobserwowanych działań niepożądanych, są zwykle związane z wymienionymi substancjami czynnymi.

Beklometazonu dipropionian: zapalenie płuc, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zakażenia grzybicze dolnych dróg oddechowych, dysfonia, podrażnienie gardła, hiperglikemia, zaburzenia psychiczne, zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi.

Formoterol: hipokaliemia, hiperglikemia, drżenie, kołatanie serca, kurcze mięśni, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, migotanie przedsionków, częstoskurcz, tachyarytmia, dławica piersiowa (stabilna i niestabilna), dodatkowe pobudzenia komorowe, rytm węzłowy.

Glikopironium: jaskra, migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie serca, suchość błony śluzowej jamy ustnej, próchnica zębów, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zakażenie dróg moczowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego Trimbow może powodować objawy podmiotowe i przedmiotowe, zgodnie z działaniem poszczególnych składników, w tym objawy obserwowane po przedawkowaniu innych agonistów receptorów beta-2 lub leków przeciwcholinergicznym i zgodnie ze znanym „efektem klasy” kortykosteroidów podawanych wziewnie (patrz punkt 4.4). W razie przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zapewnić odpowiednie monitorowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi. Kod ATC: R03AL09.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Trimbow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) wynoszącej około 1,1 mikrometra, ze zdolnością do jednoczesnej depozycji wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc. Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane do hamowania stanu zapalnego w przewlekłych chorobach zapalnych dróg oddechowych, takich jak POChP. Ich działanie jest wywierane poprzez wiązanie do receptorów glikokortykosteroidowych w cytoplazmie, prowadząc do zwiększonej transkrypcji genów kodujących białka przeciwzapalne.

Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta-2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

Glikopironium

Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (substancją o działaniu przeciwoholinergicznym), o dużym powinowactwie, podawanym wziewnie w leczeniu POChP w celu rozszerzenia oskrzeli. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholiny na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, tym samym rozszerzając drogi oddechowe. Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptora muskarynowego, o dużym powinowactwie i wykazany ponad 4-krotnie większym selektywnym działaniem na ludzkie receptory M3 niż na ludzkie receptory M2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Program badań klinicznych III fazy w zakresie POChP obejmował dwa 52-tygodniowe badania z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną. W badaniu TRILOGY porównywano produkt leczniczy Trimbow z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu w dawce 100 mikrogramów + 6 mikrogramów, podawanym w dwóch inhalacjach dwa razy na dobę (1 368 pacjentów przyporządkowanych losowo do badania). W badaniu TRINITY porównywano produkt leczniczy Trimbow z tiotropium w dawce 18 mikrogramów, w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji raz na dobę; ponadto porównywano działania z improwizowanym potrójnym skojarzeniem składającym się z produktu złożonego beklometazonu dipropionianu z formoterolem w dawce 100 mikrogramów + 6 mikrogramów, podawanego w dwóch inhalacjach dwa razy na dobę oraz tiotropium w dawce 18 mikrogramów, w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji raz na dobę (2 691 pacjentów przyporządkowanych losowo do badania). Obydwa badania przeprowadzono u pacjentów z rozpoznaniem klinicznym POChP z ciężkim lub bardzo ciężkim ograniczeniem przepływu powietrza (z FEV₁ poniżej 50% wartości należnej), z objawami ocenionymi na 10 lub więcej w skali testu oceniającego POChP (ang. *COPD Assessment Test*, CAT) oraz z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w poprzednim roku. Obydwa badania obejmowały około 20% pacjentów stosujących komorę inhalacyjną AeroChamber Plus.

Zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu produkt leczniczy Trimbow w ciągu 52 tygodni zmniejszył częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń o 23% (częstość: 0,41 wobec 0,53 zdarzenia na pacjenta na rok; p = 0,005). W porównaniu z tiotropium, produkt leczniczy Trimbow w ciągu 52 tygodni zmniejszył częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń o 20% (częstość: 0,46 wobec 0,57 zdarzenia na pacjenta na rok; p = 0,003). W porównaniu z tiotropium produkt leczniczy Trimbow zmniejszył również częstość występowania ciężkich zaostrzeń (tzn. wykluczając umiarkowane zaostrzenia) o 32% (częstość: 0,067 wobec 0,098 zdarzenia na pacjenta na rok; p = 0,017). Nie zaobserwowano różnic podczas porównania produktu leczniczego Trimbow z improwizowanym potrójnym skojarzeniem (częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń: 0,46 wobec 0,45 zdarzenia na pacjenta na rok). Ponadto, w porównaniu zarówno z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu, jak i z tiotropium, produkt leczniczy Trimbow znacznie wydłużył czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia (współczynnik ryzyka odpowiednio 0,80 i 0,84; p = odpowiednio 0,020 i 0,015), a nie było różnicy pomiędzy produktem leczniczym Trimbow i improwizowanym potrójnym skojarzeniem (współczynnik ryzyka 1,06).

Wpływ na czynność płuc

FEV₁ przed podaniem dawki

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu, produkt leczniczy Trimbow po 26 tygodniach leczenia zwiększył FEV₁ przed podaniem dawki o 81 ml, a po

52 tygodniach leczenia – o 63 ml. W porównaniu z tiotropium produkt leczniczy Trimbow po 26 tygodniach leczenia zwiększył FEV₁ przed podaniem dawki o 51 ml, a po 52 tygodniach leczenia – o 61 ml. Te zwiększenia objętości były istotne statystycznie ($p < 0,001$).

Nie zaobserwowano różnic podczas porównywania produktu leczniczego Trimbow i improwizowanego potrójnego skojarzenia (po 52 tygodniach leczenia różnica FEV₁ przed podaniem dawki wynosiła 3 ml).

FEV₁ 2 godziny po podaniu dawki

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu, produkt leczniczy Trimbow po 26 tygodniach leczenia istotnie zwiększył FEV₁ 2 godziny po podaniu dawki o 117 ml, a po 52 tygodniach leczenia – o 103 ml ($p < 0,001$). Ten punkt końcowy mierzono jedynie w badaniu TRILOGY.

Pojemność wdechowa (ang. *Inspiratory Capacity*, IC)

W porównaniu z tiotropium, produkt leczniczy Trimbow istotnie zwiększył IC o 39 ml ($p = 0,025$) i 60 ml ($p = 0,001$), odpowiednio po 26 i 52 tygodniach leczenia. Podobne działania odnotowano podczas porównania produktu leczniczego Trimbow z improwizowanym potrójnym skojarzeniem. Ten punkt końcowy mierzono jedynie w badaniu TRINITY.

Wyniki dotyczące objawów

Produkt leczniczy Trimbow po 26 tygodniach leczenia istotnie zmniejszył duszność [oznaczano jako wskaźnik przejściowej duszności (ang. *Transition Dyspnoea Index*, TDI) – punktacja ogniskowa] w porównaniu z punktem początkowym (o 1,71 jednostki; $p < 0,001$), ale skorygowana średnia różnica w porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu nie była istotna statystycznie (0,21 jednostki; $p = 0,160$). Analiza odpowiedzi wykazała, że u istotnie większego odsetka pacjentów nastąpiła znacząca klinicznie poprawa (punktacja ogniskowa większa niż lub równa 1) po 26 tygodniach stosowania produktu leczniczego Trimbow niż podczas stosowania produktu złożonego beklometazonu dipropionianu i formoterolu (57,4% wobec 51,8%; $p = 0,027$). Wskaźnik TDI oznaczano jedynie w badaniu TRILOGY.

Produkt leczniczy Trimbow był ponadto statystycznie istotnie lepszy pod względem poprawy jakości życia niż produkt złożony beklometazonu dipropionianu i formoterolu oraz niż tiotropium [określono za pomocą kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego, dotyczącego układu oddechowego (ang. *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ) – punktacja łączna]. Analiza odpowiedzi wykazała, że u istotnie większego odsetka pacjentów po 26 i 52 tygodniach leczenia produktem leczniczym Trimbow nastąpiła znacząca klinicznie poprawa (zmniejszenie nasilenia objawów w porównaniu z punktem początkowym większe niż lub równe 4) w porównaniu z leczeniem produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu oraz z leczeniem tiotropium.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Trimbow we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Związane z produktem leczniczym Trimbow

Narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium określano w badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych osób. W badaniu porównano dane uzyskane po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Trimbow (4 inhalacje dawki 100 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów, postać nieznajdująca się w obrocie, o dwukrotnie większej niż zatwierdzona mocy glikopironium) lub pojedynczej dawki improwizowanego skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolem (4 inhalacje dawki 100 mikrogramów + 6 mikrogramów) oraz glikopironium (4 inhalacje dawki 25 mikrogramów). Maksymalne stężenie w osoczu i ogólnoustrojowe narażenie na główny, czynny metabolit beklometazonu dipropionianu (beklometazonu 17-monopropionian) i formoterol po podaniu produktu złożonego były podobne jak

po podaniu improwizowanego skojarzenia. W przypadku glikopironium maksymalne stężenie w osoczu po podaniu produktu złożonego było podobne jak po podaniu improwizowanego skojarzenia, podczas gdy narażenie ogólnoustrojowe po podaniu produktu leczniczego Trimbrow było nieco większe niż po podaniu improwizowanego skojarzenia. W badaniu tym określano również możliwe interakcje farmakokinetyczne pomiędzy substancjami czynnymi produktu leczniczego Trimbrow, porównując dane farmakokinetyczne uzyskane po podaniu pojedynczej dawki improwizowanego skojarzenia lub po podaniu pojedynczej dawki poszczególnych składników: beklometazonu dipropionianu, formoterolu lub glikopironium. Nie uzyskano wyraźnych dowodów na interakcje farmakokinetyczne, jednak wykazano, że bezpośrednio po podaniu improwizowanego skojarzenia stężenia formoterolu i glikopironium były przez pewien czas nieco większe niż po podaniu każdego ze składników osobno. Należy zauważyć, że glikopironium, jako pojedynczy składnik w postaci farmaceutycznej podawanej za pomocą inhalatora ciśnieniowego odmierzającego dawkę, stosowany w badaniach farmakokinetycznych, nie jest dostępny na rynku.

Porównanie między badaniami wykazało, że farmakokinetyka beklometazonu 17-monopropionianu, formoterolu i glikopironium jest podobna u pacjentów z POChP i u zdrowych osób.

Wpływ komory inhalacyjnej

Stosowanie produktu leczniczego Trimbrow z komorą inhalacyjną AeroChamber Plus u pacjentów z POChP zwiększyło dostarczanie do płuc beklometazonu 17-monopropionianu, formoterolu i glikopironium (maksymalne stężenie w osoczu zwiększyło się odpowiednio o 15%, 58% i 60%). Całkowite narażenie ogólnoustrojowe na działanie beklometazonu 17-monopropionianu i formoterolu (mierzone za pomocą AUC_{0-t}) było lekko zmniejszone (odpowiednio o 37% i o 24%), a narażenie na działanie glikopironium – zwiększone (o 45%). Patrz również punkt 4.4.

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek o nasileniu lekkim do ciężkiego, nie miały wpływu na narażenie ogólnoustrojowe (AUC_{0-t}) na beklometazonu dipropionian, na jego metabolit beklometazonu 17-monopropionian ani na formoterol. U pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie zaobserwowano żadnego wpływu dotyczącego glikopironium. Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego poniżej $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) odnotowano maksymalnie 2,5-krotne zwiększenie całkowitego narażenia ogólnoustrojowego w wyniku znacznego zmniejszenia wydalania z moczem (zmniejszenie klirensu nerkowego glikopironium o około 90%). Symulacje przeprowadzone z użyciem modelu farmakokinetycznego wykazały, że nawet jeśli współzmiennne miały skrajne wartości (masa ciała poniżej 40 kg z jednoczesnym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej $27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), narażenie na substancje czynne produktu leczniczego Trimbrow pozostaje w przybliżeniu w 2,5-krotnym przedziale w porównaniu z narażeniem u typowego pacjenta, u którego wartości współzmiennych są zbliżone do mediany.

Związane z beklometazonu dipropionianem

Beklometazonu dipropionian jest prolekiem o słabym powinowactwie do wiązania się z receptorem glikokortykosteroidowym, hydrolizowanym przez esterazy do czynnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu, który z kolei wykazuje silniejsze miejscowe przeciwzapalne działanie niż prolek – beklometazonu dipropionian.

Wchłanianie, dystrybucja i metabolizm

Wdychany beklometazonu dipropionian szybko wchłania się przez płuca; przed wchłonięciem następuje szybkie przekształcenie w beklometazonu 17-monopropionian przez esterazy, które znajdują się w większości tkanek. Dostępność ogólnoustrojowa czynnego metabolitu wynika z wchłaniania z płuc (36%) i z wchłaniania połkniętej dawki z przewodu pokarmowego. Biodostępność połkniętego beklometazonu dipropionianu jest nieznaczna; jednakże przekształcenie w beklometazonu 17-monopropionian przed wchłonięciem powoduje, że 41% dawki jest wchłaniane jako czynny metabolit. Narażenie ogólnoustrojowe zwiększa się w przybliżeniu liniowo wraz ze zwiększaniem inhalowanej dawki. Po inhalacji biodostępność bezwzględna niezmiennego beklometazonu dipropionianu wynosi około 2% nominalnej dawki, a beklometazonu 17-monopropionianu – 62%

nominalnej dawki. Po podaniu dożylnym dyspozycja beklometazonu dipropionianu i jego czynnego metabolitu charakteryzuje się dużym klirensiem osoczym (odpowiednio 150 i 120 l/h) przy małej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym beklometazonu dipropionianu (20 l) i większej dystrybucji tkankowej jego czynnego metabolitu (424 l). Wiązanie z białkami osocza jest umiarkowanie duże.

Eliminacja

Wydalanie z kałem jest główną drogą eliminacji beklometazonu dipropionianu, zwłaszcza w postaci polarnych metabolitów. Wydalenie beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów przez nerki jest nieznaczne. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji beklometazonu dipropionianu wynosi 0,5 godziny, a beklometazonu 17-monopropionianu – 2,7 godziny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki beklometazonu dipropionianu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na to, że beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany za pośrednictwem esteraz znajdujących się w płynie jelitowym, surowicy, płucach i w wątrobie, w wyniku czego powstają bardziej polarne produkty: beklometazonu 21-monopropionian, beklometazonu 17-monopropionian i beklometazon, nie należy się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby modyfikują farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu.

Związane z formoterolem

Wchłanianie i dystrybucja

Wdychany formoterol wchłania się zarówno z płuc, jak i z przewodu pokarmowego. Frakcja dawki inhalacyjnej, która zostaje połknięta po podaniu za pomocą inhalatora odmierzającego dawkę, może wynosić od 60% do 90%. Co najmniej 65% połkniętej frakcji wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu niezmiennionej substancji czynnej występuje w ciągu 0,5 do 1 godziny po podaniu doustnym. Wiązanie formoterolu z białkami osocza wynosi 61-64%, z czego 34% związane jest z albuminami. W zakresie stężeń osiągniętych po podaniu dawek terapeutycznych nie występowało nasycenie wiązania. Okres półtrwania w fazie eliminacji określony po podaniu doustnym wynosi 2-3 godziny. Wchłanianie formoterolu jest liniowe po inhalacji od 12 do 96 mikrogramów formoterolu.

Metabolizm

Formoterol jest szeroko metabolizowany, a najważniejszy szlak obejmuje bezpośrednie sprzężenie z fenolową grupą hydroksylową. Koniugat kwasu glukuronowego jest nieczynny. Drugi główny szlak obejmuje O-demetylację, a następnie sprzężenie z fenolową grupą 2'-hydroksylową. Izoenzymy cytochromu P450 – CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 – biorą udział w O-demetylacji formoterolu. Wątroba wydaje się być głównym miejscem metabolizmu. W istotnych terapeutycznie stężeniach formoterol nie hamuje enzymów CYP450.

Eliminacja

Całkowite wydalenie formoterolu z moczem po jednorazowej inhalacji suchego proszku z inhalatora zwiększało się liniowo w zakresie dawek 12-96 mikrogramów. Średnio 8% dawki było wydalone w postaci niezmiennionej, natomiast 25% jako formoterol całkowity. Na podstawie stężeń w osoczu mierzonych po inhalacji pojedynczej dawki 120 mikrogramów przez 12 zdrowych osób, średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji oznaczono jako 10 godzin. Enancjomery (R,R) i (S,S) stanowiły odpowiednio około 40% i 60% niezmiennionej substancji czynnej wydalonej z moczem. Względna proporcja obu enancjomerów pozostawała stała w badanym zakresie dawek i nie było dowodów na względną kumulację jednego enancjomeru w stosunku do drugiego po wielokrotnym dawkowaniu. Po podaniu doustnym (40 do 80 mikrogramów) zdrowym osobom, 6% do 10% dawki odzyskano w moczu w postaci niezmiennionej substancji czynnej; w postaci glukuronidu odzyskano maksymalnie 8% dawki. Łącznie 67% doustnej dawki formoterolu jest wydalone z moczem (głównie w postaci metabolitów), a pozostała część z kałem. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na to, że formoterol jest głównie eliminowany w procesach metabolizmu wątrobowego, można się spodziewać zwiększonego narażenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Związane z glikopironium

Wchłanianie i dystrybucja

Glikopironium ma budowę czwartorzędowej soli amoniowej, co ogranicza jego przenikanie przez błony biologiczne i powoduje powolne, zmienne i niekompletne wchłanianie z przewodu pokarmowego. Po inhalacji glikopironium biodostępność w płucach wynosiła 10,5% (z podaniem doustnym węgla aktywnego), podczas gdy całkowita biodostępność wynosiła 12,8% (bez doustnego podania węgla aktywnego), co potwierdza ograniczone wchłanianie z przewodu pokarmowego i wskazuje na to, że ponad 80% ogólnoustrojowego narażenia na glikopironium wynika z wchłaniania w płucach. Po wielokrotnej inhalacji dwa razy na dobę dawek w zakresie od 12,5 do 50 mikrogramów za pomocą inhalatora ciśnieniowego odmierzającego dawkę u pacjentów z POChP, glikopironium wykazało liniową farmakokinetykę z niewielką, ogólnoustrojową kumulacją w stanie stacjonarnym (mediana współczynnika kumulacji 2,2-2,5).

Pozorna objętość dystrybucji (V_z) inhalowanego glikopironium była większa niż po infuzji dożylniej (*iv.*) (6 420 l wobec 323 l), co odzwierciedla wolniejszą eliminację po inhalacji.

Metabolizm

Model metabolizmu glikopironium *in vitro* (mikrosomy wątroby i hepatocyty u ludzi, psów, szczurów, myszy i królików) był podobny wśród gatunków, a głównym procesem metabolicznym była hydroksylacja pierścieni fenylowych lub cyklopentylowych. Wykazano, że CYP2D6 jest jedynym enzymem warunkującym metabolizm glikopironium.

Eliminacja

Średni okres półtrwania glikopironium u zdrowych ochotników po wstrzyknięciu *iv.* wynosił około 6 godzin, natomiast po inhalacji u pacjentów z POChP wynosił od 5 do 12 godzin w stanie stacjonarnym. Po pojedynczym wstrzyknięciu *iv.* glikopironium 40% dawki było wydalane z moczem w ciągu 24 godzin. U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie glikopironium w dawce powtarzanej dwa razy na dobę, frakcja dawki wydalonej z moczem wynosiła od 13,0% do 14,5% w stanie stacjonarnym. Średni klirens nerkowy w zakresie badanych dawek był podobny po inhalacji jednorazowej, jak i wielokrotnej (zakres 281-396 ml/min).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Bezpieczeństwo farmakologiczne

W badaniu podania wziewnego u psów ocenianych metodą telemetryczną układ krążenia był głównym układem docelowym doraźnego działania produktu leczniczego Trimbow (zwiększenie częstości akcji serca, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zmiany w EKG przy większych dawkach). Działania te były prawdopodobnie związane głównie z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu i aktywnością przeciwmuskarynową glikopironium. Nie uzyskano dowodów na działania nadaddytywne potrójnego skojarzenia w porównaniu z pojedynczymi substancjami.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach wielokrotnego podawania wziewnego produktu leczniczego Trimbow u szczurów i psów przez okres do 13 tygodni główne zaobserwowane zmiany były związane z działaniem na układ immunologiczny (prawdopodobnie z powodu ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów beklometazonu dipropionianu i jego czynnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu) oraz na układ krążenia (prawdopodobnie związane z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu).

i aktywnością przeciwmuskarynową glikopironium). Profil toksykologiczny potrójnego skojarzenia odzwierciedlał profil poszczególnych substancji czynnych bez znacznego zwiększenia działania toksycznego i bez nieoczekiwanych wyników.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Uznano, że beklometazonu dipropionian/beklometazonu 17-monopropionian jest odpowiedzialny za toksyczny wpływ na rozród u szczurów, taki jak zmniejszenie odsetka poczęć, wskaźnika płodności, wczesnych parametrów rozwoju zarodka (utrata implantacji), opóźnienie kostnienia i zwiększona częstość występowania zmian trzewnych; natomiast działanie tokolityczne i przeciwmuskarynowe, przypisane aktywności beta-2-adrenergicznej formoterolu i aktywności przeciwmuskarynowej glikopironium, dotyczyły ciężarnych samic szczurów w późnej fazie ciąży i (lub) wczesnej fazie laktacji, prowadząc do utraty młodych.

Genotoksyczność

Nie oceniano genotoksyczności produktu leczniczego Trimbow, jednak poszczególne substancje czynne były pozbawione działania genotoksycznego w konwencjonalnych układach badawczych.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości dla produktu leczniczego Trimbow. Jednak w 104-tygodniowym badaniu rakotwórczości po podaniu wziewnym u szczurów i 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości po podaniu doustnym u myszy transgenicznym Tg.rasH2 glikopironiowy bromek nie wykazał działania rakotwórczego. Opublikowane dane dotyczące długoterminowych badań przeprowadzonych z beklometazonu dipropionianem i formoterolu fumaranem u szczurów nie wskazują na istotne klinicznie działanie rakotwórcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny
Kwas solny
Norfluran (gaz nośny)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 60 dawek: 21 miesięcy.

Stabilność chemiczną i fizyczną podczas użycia wykazano dla 2 miesięcy w temperaturze 25°C. Po wydaniu produkt leczniczy można przechowywać maksymalnie przez 2 miesiące w temperaturze do 25°C. Za inny okres i warunki przechowywania podczas użycia odpowiada użytkownik.

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 120 i 180 dawek: 22 miesiące.

Stabilność chemiczną i fizyczną podczas użycia wykazano dla 4 miesięcy w temperaturze 25°C. Po wydaniu produkt leczniczy można przechowywać maksymalnie przez 4 miesiące w temperaturze do 25°C. Za inny okres i warunki przechowywania podczas użycia odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed wydaniem:

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.
Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.
Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

Warunki przechowywania podczas użycia, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik ciśnieniowy (powlekany aluminium) z zaworem dozującym. Pojemnik ciśnieniowy jest umieszczany w inhalatorze polipropylenowym, który zawiera ustnik i licznik dawek (opakowania zawierające 60 lub 120 dawek w pojemniku pod ciśnieniem) lub wskaźnik dawek (opakowanie zawierające 180 dawek w pojemniku pod ciśnieniem) i jest wyposażony w polipropylenową osłonę ustnika.

Opakowania zawierające 1 pojemnik po 60, 120 lub 180 dawek i opakowania zbiorcze zawierające 2 lub 3 pojemniki po 120 dawek każdy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Informacja dla farmaceutów:

Zapisać na opakowaniu datę wydania produktu pacjentowi.

Instrukcja użycia

Przygotowanie inhalatora

Przed pierwszym użyciem inhalatora pacjent powinien rozpylić jedną dawkę w powietrze w celu upewnienia się, że inhalator działa prawidłowo (przygotowanie). Przed przygotowaniem pojemników ciśnieniowych, zawierających 60, 120 lub 180 dawek, licznik / wskaźnik powinien wskazywać odpowiednio 61, 121 lub 180. Po przygotowaniu licznik / wskaźnik powinien wskazywać 60, 120 lub 180.

Użycie inhalatora

Podczas wdychania z inhalatora pacjenci powinni stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją. WAŻNE: punktów od 2 do 5 nie należy wykonywać zbyt szybko.

1. Pacjenci powinni zdjąć osłonę ochronną z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu oraz wszelkich zanieczyszczeń.
2. Pacjenci powinni wykonać powolny wydech tak głęboki, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, w celu opróżnienia płuc.
3. Pacjenci powinni trzymać inhalator pionowo, do dołu ustnikiem, który należy umieścić między zębami, nie gryząc go. Następnie należy objąć ustnik wargami, przy czym język powinien leżeć płasko pod ustnikiem.
4. Jednocześnie pacjenci powinni wykonać powolny i głęboki wdech przez usta, aż płuca będą wypełnione powietrzem (co powinno zająć około 4 – 5 sekund). Bezpośrednio po rozpoczęciu wdechu pacjenci powinni mocno nacisnąć na górną część pojemnika ciśnieniowego w celu uwolnienia jednego rozpylenia.
5. Następnie pacjenci powinni wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, po czym wyjąć inhalator z ust i powoli wykonać wydech. Nie należy wydychać powietrza do inhalatora.

6. Następnie pacjenci powinni sprawdzić licznik dawek lub wskaźnik dawek, aby upewnić się, że przemieścił się odpowiednio.

Aby przyjąć drugą dawkę, pacjenci powinni trzymać inhalator w pozycji pionowej przez około 30 sekund i powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 6.

Jeśli po inhalacji pojawi się mgiełka wydostająca się z inhalatora lub z boków ust, należy powtórzyć procedurę od punktu 2.

Po użyciu inhalatora pacjenci powinni zamknąć ustnik osłoną ochronną i sprawdzić licznik lub wskaźnik dawek.

Po inhalacji pacjenci powinni wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby szczoteczką (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Kiedy uzyskać nowy inhalator

Należy poinformować pacjentów, że uzyskanie nowego inhalatora jest konieczne, gdy licznik lub wskaźnik dawek wskazuje liczbę 20. Należy przestać używać inhalatora, gdy licznik lub wskaźnik wskaże 0, ponieważ ilość leku pozostała w urządzeniu może nie wystarczyć, aby uwolnić pełną dawkę.

Dodatkowe instrukcje dla szczególnych grup pacjentów

Jeśli pacjenci mają słabe ręce, może im być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach. Dlatego palce wskazujące należy umieścić na górnej części pojemnika ciśnieniowego, a obydwie kciuki na podstawie inhalatora.

Jeśli pacjentom jest trudno zsynchronizować dawkę aerozolu z wdechem, mogą korzystać z komory inhalacyjnej AeroChamber Plus, wyczyszczonej prawidłowo zgodnie z instrukcją użycia zamieszczoną w odpowiedniej ulotce. Lekarz lub farmaceuta powinien poinformować pacjentów o prawidłowym użyciu i pielęgnacji inhalatora i komory inhalacyjnej, a także sprawdzić technikę użycia, w celu zapewnienia optymalnego dostarczenia wziewnej substancji czynnej do płuc. Pacjenci stosujący komorę AeroChamber Plus mogą to uzyskać wykonując jeden ciągły, powolny i głęboki wdech przez komorę inhalacyjną, bez żadnego opóźnienia pomiędzy uwolnieniem dawki z inhalatora a wdechem. Alternatywnie, w celu przyjęcia substancji czynnej pacjenci mogą po uwolnieniu dawki z inhalatora po prostu wdychać i wydychać (przez usta), zgodnie z instrukcją zamieszczoną w ulotce komory inhalacyjnej. Patrz punkt 4.4 i punkt 5.2.

Czyszczenie

W ramach regularnego czyszczenia inhalatora pacjenci powinni co tydzień zdjąć osłonę z ustnika i wytrzeć zewnętrzną i wewnętrzną stronę ustnika suchą ściereczką. Nie należy wyjmować pojemnika ciśnieniowego z dozownika ani używać do czyszczenia ustnika wody lub innych płynów.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Włochy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1208/001
EU/1/17/1208/002
EU/1/17/1208/003

EU/1/17/1208/004
EU/1/17/1208/005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{DD miesiąc RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu> oraz na stronie internetowej {nazwa urzędu kraju członkowskiego (link do strony)}.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Włochy

Chiesi SAS
Rue Faraday
ZA des Gailletrous
41260 La Chaussée Saint Victor
Francja

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (TYLKO OPAKOWANIA POJEDYNCZE I ZBIORCZE: zawiera Blue Box)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimbow, 87+5+9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór

beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dostarczona dawka zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka (dawka opuszczająca zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: etanol bezwodny, kwas solny, gaz nośny: norfluran.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **60 dawek**.

1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **120 dawek**.

Opakowanie zbiorcze: **240 dawek** (2 pojemniki ciśnieniowe zawierające **po 120 dawek każdy**).

Opakowanie zbiorcze: **360 dawek** (3 pojemniki ciśnieniowe zawierające **po 120 dawek każdy**).

1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **180 dawek**.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 60 dawek:

Po wydaniu:

Przechowywać w temperaturze 25°C maksymalnie przez 2 miesiące.

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 120 i 180 dawek:

Po wydaniu:

Przechowywać w temperaturze 25°C maksymalnie przez 4 miesiące.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przed wydaniem:

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Pudełko zewnętrzne opakowania zbiorczego

Zapisać datę wydania również na każdym poszczególnym opakowaniu.

Data wydania

dd/mm/rrrr

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Włochy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1208/001

EU/1/17/1208/002

EU/1/17/1208/003

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Trimbow 87+5+9 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE POŚREDNIE (TYLKO OPAKOWANIA ZBIORCZE: nie obejmuje Blue Box)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimbow, 87+5+9 mikrograma, aerozol inhalacyjny, roztwór

beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dostarczona dawka zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka (dawka opuszczająca zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: etanol bezwodny, kwas solny, gaz nośny: norfluran.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **120 dawek**.

Żaden element opakowania zbiorczego nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po wydaniu:

Przechowywać w temperaturze 25°C maksymalnie przez 4 miesiące.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**Przed wydaniem:**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**Data wydania:**

dd/mm/rrrr

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Włochy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

POJEMNIK ALUMINIOWY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Trimbow, 87+5+9 mikrogramów
aerazol inhalacyjny

beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

Podanie wziewne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

60 dawek
120 dawek
180 dawek

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

DOZOWNIK PLASTIKOWY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Trimbow, 87+5+9 µg

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

4. NUMER SERII

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Trimbow, 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Trimbow i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trimbow
3. Jak stosować lek Trimbow
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trimbow
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Trimbow i w jakim celu się go stosuje

Trimbow jest lekiem pomagającym w oddychaniu i zawierającym trzy substancje czynne:

- beklometazonu dipropionian,
- formoterolu fumaran dwuwodny oraz
- glikopironium.

Beklometazonu dipropionian należy do grupy leków zwanych kortykosteroidami, które działają w celu zmniejszenia obrzęku i podrażnienia płuc.

Formoterol i glikopironium są lekami zwanymi długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Działają one w różny sposób w celu rozkurczenia mięśni w drogach oddechowych, dzięki czemu rozszerzają drogi oddechowe i ułatwiają oddychanie.

Regularne leczenie tymi trzema substancjami czynnymi pomaga w złagodzeniu i zapobieganiu objawom, takim jak: duszność, świszczący oddech i kaszel u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Lek Trimbow może zmniejszać częstość zaostrzeń (nawrotów) objawów POChP. POChP jest ciężką, przewlekłą chorobą, w której drogi oddechowe ulegają zablokowaniu, a pęcherzyki płucne ulegają uszkodzeniu, co prowadzi do trudności w oddychaniu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trimbow

Kiedy nie stosować leku Trimbow:

Jeśli pacjent ma uczulenie na beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny i glikopironium lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6.).

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Trimbow stosuje się w POChP jako leczenie podtrzymujące. Nie należy stosować tego leku do leczenia nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu.

Jeśli pogorszy się oddychanie:

Jeśli u pacjenta zaraz po wdychu leku nasili się duszność lub wystąpi świszczący oddech (oddychanie ze świstem), należy przerwać stosowanie inhalatora z lekiem Trimbow i niezwłocznie zastosować inhalator z szybko działającym „lekiem doraźnym”. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz oceni objawy u pacjenta i w razie konieczności rozpocznie inne leczenie. Patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Jeśli nasili się POChP:

Jeśli objawy się nasiliły lub są trudne do opanowania (np. jeśli pacjent częściej stosuje osobny inhalator z „lekiem doraźnym”) lub jeśli inhalator z „lekiem doraźnym” nie zmniejsza objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Może nasilać się POChP i lekarz może zalecić inne leczenie.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Trimbow należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy z sercem, takie jak dusznica bolesna (ból serca, ból w klatce piersiowej), niedawno przeżyty zawał serca (zawał mięśnia sercowego), niewydolność serca, zwężenie tętnic wokół serca (choroba wieńcowa), choroba zastawek serca lub inne choroby serca, lub jeśli występuje u niego choroba zwana kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (zwaną również HOCM, ang. *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*, stan, w którym mięsień sercowy jest nieprawidłowy);
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia rytmu serca, takie jak nieregularne tętno, szybkie tętno lub kołatanie serca, lub jeśli stwierdzono, że zapis czynności serca (EKG) jest nieprawidłowy;
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnic (znane również jako miażdżyca tętnic), wysokie ciśnienie krwi lub jeśli u pacjenta występuje tętniak (nieprawidłowe wybrzuszenie ściany naczynia krwionośnego);
- jeśli u pacjenta występuje nadczynność tarczycy;
- jeśli pacjent ma małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia). Skojarzenie leku Trimbow z niektórymi innymi lekami stosowanymi w POChP lub takimi lekami jak diuretyki (leki moczopędne, stosowane w leczeniu chorób serca lub wysokiego ciśnienia krwi) może powodować znaczne zmniejszenie stężenia potasu we krwi. Dlatego lekarz od czasu do czasu może zalecić kontrolę stężenia potasu we krwi;
- jeśli pacjent ma jakąkolwiek chorobę wątroby lub nerek;
- jeśli pacjent ma cukrzycę. Duże dawki formoterolu mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi i dlatego podczas rozpoczynania stosowania tego leku i od czasu do czasu podczas leczenia konieczne może być przeprowadzenie dodatkowych badań krwi w celu sprawdzenia stężenia cukru we krwi;
- jeśli pacjent ma guz nadnercza (znany jako guz chromochłonny);
- jeśli pacjent ma być poddany znieczuleniu; w zależności od rodzaju znieczulenia, może być konieczne przerwanie stosowania leku Trimbow na co najmniej 12 godzin przed znieczuleniem;

- jeśli pacjent jest lub był kiedykolwiek leczony na gruźlicę lub jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie klatki piersiowej;
- jeśli pacjent ma zaburzenia oczu zwane jaskrą z wąskim kątem przesączania;
- jeśli pacjent ma trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występuje zakażenia jamy ustnej lub gardła.

Jeśli którekolwiek z powyższych ostrzeżeń dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Trimbow należy omówić to z lekarzem.

Jeśli pacjent ma obecnie lub miał w przeszłości problemy zdrowotne lub jakiegokolwiek alergię lub jeśli ma wątpliwości, czy może stosować lek Trimbow, przed rozpoczęciem stosowania inhalatora z lekiem Trimbow należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli pacjent stosuje już lek Trimbow

Jeśli pacjent stosuje lek Trimbow lub duże dawki innych kortykosteroidów wziewnych przez dłuższy czas i znajdzie się w sytuacji stresu (np. przyjęcie do szpitala po wypadku, po poważnym urazie lub przed operacją) może być konieczne podanie pacjentowi większej dawki tego leku. W takiej sytuacji może być konieczne zwiększenie dawki kortykosteroidów przez lekarza, aby pacjent poradził sobie z sytuacją stresu. Lekarz może przepisać je w postaci tabletek lub wstrzyknięć.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Trimbow a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków podobnych do leku Trimbow, stosowanych w chorobie płuc.

Niektóre leki mogą nasilić działanie leku Trimbow i lekarz może chcieć uważnie monitorować stan pacjenta przyjmującego takie leki (w tym niektóre leki na HIV: rytonawir, kobicystat).

Nie stosować tego leku z lekiem blokującym receptory beta (stosowanym w leczeniu określonych chorób serca, takich jak dusznica bolesna lub do zmniejszenia ciśnienia krwi), chyba że lekarz wybrał lek beta-adrenolityczny, który nie wpływa na oddychanie. Leki beta-adrenolityczne (w tym leki blokujące receptory beta, w postaci kropli do oczu) mogą osłabiać działanie formoterolu lub powodować, że nie będzie działać wcale. Z drugiej strony, stosowanie innych leków pobudzających receptory beta-2 (działających w taki sam sposób jak formoterol) może nasilić działanie formoterolu.

Jednoczesne stosowanie leku Trimbow z:

- lekami stosowanymi w leczeniu
 - nieprawidłowego rytmu serca (chinidyna, dyzopiramid, prokainamid),
 - reakcji alergicznych (leki przeciwhistaminowe),
 - objawów depresji lub zaburzeń psychicznych, takimi jak inhibitory monoaminoooksydazy (na przykład fenelzyna i izokarboksazyd), z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (na przykład amitryptylina i imipramina) lub fenotiazynami
 może powodować pewne zmiany w elektrokardiogramie (EKG, zapis czynności serca). Może również zwiększyć się ryzyko zaburzeń rytmu serca (komorowe zaburzenia rytmu);
- lekami stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona (lewodopa), w leczeniu niedoczynności tarczycy (lewotyroksyna), z lekami zawierającymi oksytocynę (powodującą skurcze macicy) i z alkoholem może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych formoterolu na serce;

- inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO), w tym z lekami o podobnych właściwościach jak furazolidon i prokarbazyna, stosowanymi w leczeniu zaburzeń psychicznych, może powodować zwiększenie ciśnienia krwi;
- lekami stosowanymi w leczeniu chorób serca (digoksyna) może powodować zmniejszenie stężenia potasu we krwi; może to zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń rytmu serca;
- innymi lekami stosowanymi w leczeniu POChP (teofilina, aminofilina lub kortykosteroidy) i z lekami moczopędnymi może również powodować zmniejszenie stężenia potasu;
- niektórymi lekami znieczulającymi może zwiększyć ryzyko zaburzeń rytmu serca;
- disulfiramem, lekiem stosowanym w leczeniu osób z alkoholizmem (problemami dotyczącymi picia alkoholu), lub z metronidazolem, antybiotykiem stosowanym w leczeniu zakażeń w organizmie, może powodować działania niepożądane (np. nudności, wymioty, ból brzucha) z powodu niewielkiej ilości alkoholu zawartej w leku Trimbrow.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lek Trimbrow należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy zalecił tak lekarz. Zaleca się unikanie stosowania leku Trimbrow podczas porodu ze względu na hamujące działanie formoterolu na skurcze macicy.

Nie należy stosować leku Trimbrow podczas karmienia piersią. Pacjentka i lekarz muszą podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie lekiem Trimbrow lub z niego zrezygnować, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest prawdopodobne, aby lek Trimbrow wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Trimbrow

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli

Zalecana dawka to dwa rozpylenia rano i dwa rozpylenia wieczorem.

Jeśli pacjent uważa, że lek jest niezbyt skuteczny, powinien zwrócić się do lekarza.

Jeśli wcześniej pacjent stosował inny inhalator zawierający beklometazonu dipropionian, należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ skuteczna dawka beklometazonu dipropionianu zawarta w leku Trimbrow w leczeniu POChP może być mniejsza niż w przypadku innych inhalatorów.

Droga podania

Lek Trimbrow jest przeznaczony do podawania wziewnego.

Lek należy wdychać przez usta, co spowoduje dostarczenie leku bezpośrednio do płuc.

Lek ten znajduje się w pojemniku ciśnieniowym w plastikowym inhalatorze z ustnikiem.

Lek Trimbrow jest dostępny w trzech wielkościach pojemników:

- pojemnik dostarczający 60 dawek
- pojemnik dostarczający 120 dawek

- pojemnik dostarczający 180 dawek

Jeśli pacjentowi przepisano pojemnik dostarczający 60 dawek lub 120 dawek

W tylnej części inhalatora znajduje się licznik dawek, który wskazuje, ile dawek pozostało. Każdorazowe naciśnięcie pojemnika ciśnieniowego powoduje rozpylenie leku, a licznik pokazuje o jedno rozpylenie mniej. Należy uważać, aby nie upuścić inhalatora, ponieważ może to spowodować odliczenie kolejnej dawki.

Jeśli pacjentowi przepisano pojemnik dostarczający 180 dawek

W tylnej części inhalatora znajduje się wskaźnik dawek, który wskazuje, ile dawek pozostało. Każdorazowe naciśnięcie pojemnika ciśnieniowego powoduje rozpylenie leku, a wskaźnik dawki nieznacznie się obraca. Liczba pozostałych rozpyleń jest wskazywana w odstępach co 20. Należy uważać, aby nie upuścić inhalatora, ponieważ może to spowodować odliczenie kolejnej dawki.

Testowanie inhalatora

Przed pierwszym użyciem inhalatora należy sprawdzić, zgodnie z poniższą instrukcją, czy działa on prawidłowo.

1. W zależności od przepisanej pacjentowi wielkości pojemnika, sprawdzić, czy licznik dawek wskazuje 61 lub 121 lub czy wskaźnik dawek wskazuje 180
2. Zdjąć osłonę ochronną z ustnika
3. Trzymać inhalator w pozycji pionowej z ustnikiem na dole
4. Skierować ustnik z dala od siebie i mocno nacisnąć pojemnik ciśnieniowy, aby uwolnić jedno rozpylenie
5. Sprawdzić licznik dawek lub wskaźnik dawek. Jeśli inhalator jest testowany po raz pierwszy, licznik powinien wskazywać:

60
- w przypadku stosowania pojemnika dostarczającego 60 dawek



120
- w przypadku stosowania pojemnika dostarczającego 120 dawek



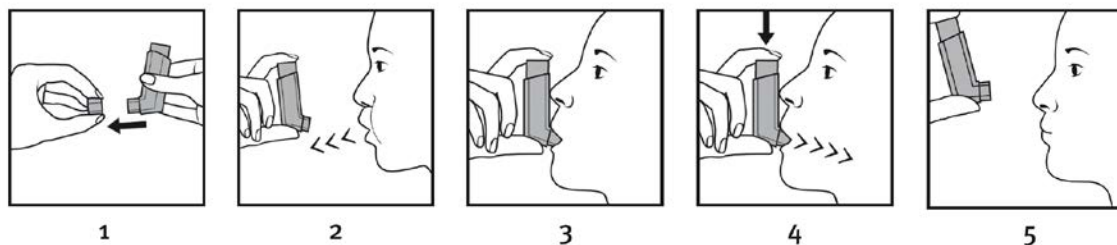
180
- w przypadku stosowania pojemnika dostarczającego 180 dawek



Jak używać inhalatora

Podczas inhalacji należy stać lub siedzieć.

WAŻNE: czynności w punktach od 2 do 5 nie należy wykonywać zbyt szybko.



1. Zdjąć osłonę ochronną z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu, brudu oraz wszelkich zanieczyszczeń.
2. Wykonać wydech najwolniej jak to możliwe i jak najgłębiej, aby opróżnić płuca.
3. Trzymać inhalator pionowo, do dołu ustnikiem, który należy umieścić między zębami, nie gryząc go. Następnie należy objąć ustnik wargami, przy czym język powinien leżeć płasko pod ustnikiem.

4. Wykonać powolny i głęboki wdech przez usta, aby wypełnić płuca powietrzem (co powinno trwać około 4-5 sekund). Bezpośrednio po rozpoczęciu wdechu mocno nacisnąć na górną część pojemnika ciśnieniowego w celu uwolnienia jednego rozpylenia.
5. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, a następnie wyjąć inhalator z ust i powoli wydychać powietrze. Nie należy wydychać powietrza do inhalatora.
6. Sprawdzić, czy licznik dawek (60/120 dawek) wskazuje o jedną dawkę mniej lub czy wskaźnik dawek (180 dawek) nieznacznie się obrócił.

Podczas drugiego rozpylenia, należy trzymać inhalator w pozycji pionowej przez około pół minuty, a następnie powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 5.

Jeśli widać „mgiełkę” wydostającą się z górnej części inhalatora lub z boków ust, oznacza to, że lek Trimbow nie dostanie się do płuc, tak jak trzeba. Należy przyjąć kolejne rozpylenie, postępując zgodnie z instrukcjami od punktu 2.

Po użyciu nałożyć ponownie osłonę ochronną.

Aby zapobiec zakażeniu grzybiczemu w jamie ustnej i gardle, należy wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby szczoteczką po każdym użyciu inhalatora.

Kiedy uzyskać nowy inhalator

Należy mieć przygotowany nowy inhalator, gdy licznik lub wskaźnik dawek wskazuje liczbę 20. Należy przestać używać inhalatora, gdy licznik lub wskaźnik pokazuje 0, ponieważ ilość leku pozostała w inhalatorze może nie wystarczyć, aby uwolnić pełne rozpylenie.

Jeśli pacjent ma słaby chwyt, może być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach: palce wskazujące należy umieścić na górnej części inhalatora, a obydwa kciuki na dolnej części inhalatora.

Jeśli pacjentowi jest trudno stosować inhalator podczas wdechu, może korzystać z komory inhalacyjnej AeroChamber Plus. Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą na temat tego urządzenia.

Ważne jest, aby przeczytać ulotkę dołączoną do komory inhalacyjnej AeroChamber Plus i postępować dokładnie zgodnie z instrukcją jej użycia i czyszczenia.

Czyszczenie inhalatora Trimbow

Inhalator należy czyścić raz w tygodniu.

1. Nie należy wyjmować pojemnika ciśnieniowego z inhalatora ani używać wody lub innych płynów do czyszczenia inhalatora.
2. Zdjąć osłonę ochronną z ustnika, ściągając ją z inhalatora.
3. Wytrzeć wewnętrzną i zewnętrzną stronę ustnika oraz inhalatora czystą, suchą ściereczką lub chusteczką.
4. Nałożyć ponownie osłonę ochronną ustnika.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trimbow

Ważne jest, aby przyjmować dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przyjmować dawki większej od przepisanej bez konsultacji z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trimbow może spowodować wystąpienie działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę leku Trimbow i jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów. Lekarz może chcieć wykonać określone badania krwi.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Pominięcie zastosowania leku Trimbow

Pacjent powinien zastosować lek, jak tylko sobie o tym przypomni. Jeśli zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować dawki, którą pominięto, tylko następną dawkę we właściwym czasie. Nie przyjmować podwójnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Trimbow

Ważne jest, aby stosować lek Trimbow codziennie. Pacjent nie powinien przerywać stosowania leku Trimbow ani zmniejszać dawki, nawet jeśli czuje się lepiej lub nie ma żadnych objawów choroby. Jeśli pacjent chce to zrobić, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bezpośrednio po zastosowaniu leku Trimbow może nasilić się duszność i wystąpić świszczący oddech; jest to znane jako paradoksalny skurcz oskrzeli (może wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów). Należy wówczas przerwać stosowanie leku Trimbow i użyć inhalatora z szybko działającym „lekiem doraźnym”, aby leczyć duszność i świszczący oddech. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi

- jeśli wystąpią reakcje alergiczne, takie jak alergie skórne, pokrzywka, świąd skóry, wysypka skórna (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów), zaczerwienienie skóry, obrzęk skóry lub błon śluzowych, szczególnie w okolicy oczu, twarzy, warg i gardła (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów);
- jeśli wystąpi ból lub dyskomfort oka, tymczasowe niewyraźne widzenie, widoczne „aureole” wokół przedmiotów lub barwne obrazy, w połączeniu z zaczerwienieniem oczu; mogą to być objawy ostrego napadu jaskry z wąskim kątem przesączania (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas stosowania leku Trimbow wystąpią którekolwiek z następujących objawów, ponieważ mogą to być objawy zakażenia płuc (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów):

- gorączka lub dreszcze,
- zwiększone wytwarzanie śluzu, zmiana barwy śluzu,
- nasilony kaszel lub nasilone trudności w oddychaniu.

Możliwe działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od ich częstości występowania.

Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów):

- ból gardła
- katar lub zatka nos i kichanie
- zakażenia grzybicze jamy ustnej; płukanie jamy ustnej i gardła wodą i mycie zębów szczoteczką bezpośrednio po inhalacji może pomóc w zapobieganiu tym działaniom niepożądanym
- chrypka
- ból głowy
- zakażenie dróg moczowych.

Niezbyt często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów):

- grypa
- zapalenie zatok przynosowych
- swędzący, zakatarzony lub zatkany nos
- zakażenia grzybicze gardła lub przełyku
- zakażenia grzybicze pochwy
- niepokój
- drżenie
- zawroty głowy
- nieprawidłowe lub zmniejszone odczuwanie smaku
- drętwienie
- zapalenie ucha
- nieregularne bicie serca
- zmiany w elektrokardiogramie (zapis pracy serca)
- niezwykle szybkie bicie serca i zaburzenia rytmu serca
- kołatanie serca (odczuwanie nieprawidłowego bicia serca)
- zaczerwienienie twarzy
- zwiększony przepływ krwi do niektórych tkanek w organizmie
- kaszel i kaszel z odkrztuszaniem
- podrażnienie gardła
- krwawienia z nosa
- suchość w jamie ustnej
- biegunka
- trudności w połykaniu
- nudności
- rozstrój żołądka
- dolegliwości żołądkowe po posiłkach
- uczucie pieczenia warg
- próchnica zębów
- wysypka, pokrzywka, świąd skóry
- zwiększona potliwość
- skurcze mięśni i bóle mięśni
- ból rąk lub nóg
- ból mięśni, kości lub stawów klatki piersiowej
- bolesne i częste oddawanie moczu
- trudności i ból podczas oddawania moczu
- zmęczenie i osłabienie
- zmniejszenie zawartości niektórych składników krwi: liczby białych krwinek zwanych granulocytami, stężenia potasu lub kortyzolu
- zwiększenie zawartości niektórych składników krwi: glukozy, białka C-reaktywnego, liczby płytek krwi, insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych lub ketonów.

Rzadko (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów):

- zakażenia grzybicze klatki piersiowej
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia snu (skrócenie lub wydłużenie)
- miazdzący ból w klatce piersiowej
- uczucie pominiętego uderzenia serca, niezwykle powolne bicie serca
- wyciek krwi z naczyń krwionośnych do otaczających je tkanek
- podwyższenie lub obniżenie ciśnienia krwi
- ból w tylnej części jamy ustnej i gardła
- zapalenie nerek.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów):

- zmniejszenie liczby krwinek zwanych płytkami krwi
- uczucie bezdechu lub duszności
- obrzęk dłoni i stóp
- opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

Stosowanie wziewne dużych dawek kortykosteroidów przez długi czas może bardzo rzadko spowodować wystąpienie działania na organizm:

- zaburzenia czynności nadnerczy (zahamowanie czynności nadnerczy)
- zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ścięczenie kości)
- zmętnienie soczewek oczu (zaćma).

Trimbow nie zawiera dużej, przyjmowanej wziewnie dawki kortykosteroidów, jednak lekarz może od czasu do czasu zalecić pomiar stężenia kortyzolu we krwi.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić także podczas wziewnego stosowania przez długi czas dużych dawek kortykosteroidów, ale obecnie ich częstość występowania nie jest znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- depresja
- uczucie zmartwienia, nerwowości, nadmiernego pobudzenia lub rozdrażnienia.

Te działania mogą częściej występować u dzieci.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Trimbow

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po skrócie (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed wydaniem:

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 60 dawek:	Po wydaniu inhalator można przechowywać w temperaturze do 25°C maksymalnie przez 2 miesiące.
Pojemnik ciśnieniowy zawierający 120 i 180 dawek:	Po wydaniu inhalator można przechowywać w temperaturze do 25°C maksymalnie przez 4 miesiące.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Trimbow

Substancjami czynnymi leku są: beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny i glikopironium.

Każda dostarczona dawka (dawka opuszczająca ustnik) zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).

Każda odmierzona dawka (dawka opuszczająca zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

Pozostałe składniki to: etanol bezwodny, kwas solny, gaz nośny: norfluran.

Jak wygląda lek Trimbow i co zawiera opakowanie

Lek Trimbow jest aerozolem inhalacyjnym, roztworem.

Lek Trimbow znajduje się w pojemniku ciśnieniowym (powlekanym aluminium) z zaworem dozującym. Pojemnik ciśnieniowy jest umieszczony w plastikowym inhalatorze. Zawiera on ustnik wyposażony w plastikową osłonę ustnika oraz licznik dawek (pojemniki zawierające 60 i 120 dawek) lub wskaźnik dawek (pojemniki zawierające 180 dawek).

Każde opakowanie zawiera jeden pojemnik ciśnieniowy, dostarczający 60 dawek, 120 dawek lub 180 dawek.

Ponadto dostępne są opakowania zbiorcze zawierające 2 lub 3 pojemniki ciśnieniowe, dostarczające po 120 dawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Włochy

Wytwórcy

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Włochy

Chiesi SAS
Rue Faraday
ZA des Gailletrous
41260 La Chaussée Saint Victor
Francja

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Ltd
Tel: + 44 (0)161 488 5555

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

Chiesi Slovenija d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom

Chiesi Ltd
Tel: + 44 (0)161 488 5555

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.