

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trimbow 87 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram inhalasjonsaerosol, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver avgitte dose (dosen som forlater munnstykket) inneholder 87 mikrogram beklometasondipropionat (*beclometasoni dipropionas*), 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*) og 9 mikrogram glykopyrronium (*glycopyrronium*) (som 11 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Hver oppmålte dosering (dosen som forlater ventilen) inneholder 100 mikrogram beklometasondipropionat (*beclometasoni dipropionas*), 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*) og 10 mikrogram glykopyrronium (*glycopyrronium*) (som 12,5 mikrogram glykopyrroniumbromid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsaerosol, oppløsning (inhalasjonsaerosol).

Fargeløs til gulaktig væskeoppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (kols), som ikke er adekvat behandlet med en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende beta2-agonist eller en kombinasjon av en langtidsvirkende beta2-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist (for effekt på symptomkontroll og forebygging av eksaserbasjoner, se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Anbefalt dosering er to inhalasjoner (doser) av Trimbow to ganger daglig. Maksimal dosering er to inhalasjoner (doser) av Trimbow to ganger daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos eldre pasienter (65 år og eldre).

Nedsatt nyrefunksjon

Trimbow kan brukes ved anbefalt dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Bruk av Trimbow hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom i siste stadium som krever dialyse, spesielt hvis det er assosiert med signifikant kroppsvektreduksjon, skal bare vurderes hvis den forventede nytten oppveier den potensielle risikoen (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen relevante data om bruken av Trimbow hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og legemidlet bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Trimbow i den pediatrike populasjonen (under 18 år) ved indikasjonen kols.

Administrasjonsmåte

Bruk til inhalasjon.

For å sikre at legemidlet blir administrert på riktig måte, må pasienten få demonstrert hvordan inhalatoren brukes på riktig måte av en lege eller annet helsepersonell, som også regelmessig bør kontrollere at pasientens inhalasjonsteknikk er tilfredsstillende. Pasienten skal rådes til å lese pakningsvedlegget nøye og følge bruksanvisningen i pakningsvedlegget.

Etter inhalasjon skal pasientene skylle munnen sin, gurgle med vann uten å svelge det eller pusse tennene sine (se pkt. 4.4 og 4.6).

Trimbow har en doseteller eller doseindikator på baksiden av inhalatoren som viser hvor mange doser som er igjen. For trykkbeholdere med 60 og 120 doser blir én inhalasjon utløst hver gang pasienten trykker på beholderen, og telleren teller ned med én.

For trykkbeholdere med 180 doser blir én inhalasjon utløst hver gang pasienten trykker på beholderen, og telleren roterer litt. Antallet inhalasjoner som gjenstår, vises i intervaller på 20.

Pasienter bør rådes til ikke å slippe/kaste/miste inhalatoren da det kan føre til at telleren teller ned.

For instruksjoner for bruk, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ikke for akutt bruk

Trimbow er ikke indisert for behandling av akutte episoder av bronkospasme eller for å behandle en akutt kols-eksaserbasjon (dvs. som en nødbehandling).

Overfølsomhet

Det har blitt rapportert om umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner etter administrasjon av Trimbow. Hvis det er tegn som tyder på at det forekommer allergiske reaksjoner, spesielt angioødem (inkludert puste- eller svelgevansker, hevelse av tungen, leppene og ansiktet), urtikaria eller hudutslett, må Trimbow seponeres umiddelbart, og alternativ behandling må iverksettes.

Paradoksal bronkospasme

Paradoksal bronkospasme kan oppstå med en umiddelbar økning i hvesing og kortpustethet etter dosering. Dette må behandles umiddelbart med en hurtigvirkende inhalert bronkodilatator (lindring). Trimbow må seponeres umiddelbart, pasienten må undersøkes og alternativ behandling iverksettes om nødvendig.

Forverring av sykdom

Det anbefales at behandling med Trimbow ikke stoppes brått. Hvis pasienter synes behandlingen har liten effekt, må de fortsette med behandlingen, men de bør søke legehjelp. Økt bruk av bronkodilatator som anfallsinhalator indikerer en forverring av den underliggende sykdommen, og behandlingen bør revurderes. Brå og progressiv forverring av symptomene til kols er potensielt livstruende, og pasienten må gjennomgå en medisinsk vurdering umiddelbart.

Kardiovaskulære effekter

Det må utvises forsiktighet når Trimbow brukes hos pasienter med hjertearytmier, spesielt tredjegrads atrioventrikulær blokk og takyarytmier (akselerert og/eller uregelmessig hjerterytme), idiopatisk subvalvulær aortastenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, alvorlig hjertesykdom (spesielt akutt hjerteinfarkt, iskemisk hjertesykdom, kongestiv hjertesvikt), okklusive karsykdommer (spesielt arteriosklerose), arteriell hypertensjon og aneurisme.

Det må også utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med kjent eller mistenkt forlengelse av QTc-intervallet (QTc > 450 millisekunder for menn eller > 470 millisekunder for kvinner), enten medfødt eller forårsaket av legemidler, da disse pasientene ble utelukket fra kliniske studier med Trimbow.

Hvis det planlegges å bruke anestesi med halogenerte anestetika, må det sikres at Trimbow ikke administreres i minst 12 timer før anestesen starter, da det er en risiko for hjertearytmier.

Det må også utvises forsiktighet når Trimbow brukes av pasienter med tyreotoksikose, diabetes mellitus, feokromocytom og ubehandlet hypokalemi.

Pneumoni hos kolspasienter

En økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, er sett hos kolspasienter som bruker inhalasjonskortikosteroider. Noen studier viser en økt risiko for pneumoni med økende dose steroid, men dette har ikke blitt entydig demonstrert i alle studier.

Det er ingen finnes endelige kliniske bevis for forskjeller i omfanget av risiko for pneumoni mellom de ulike kortikosteroidprodukter til inhalasjon.

Leger bør være på vakt for mulige utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, da de kliniske kjennetegn på slike infeksjoner kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols.

Risikofaktorer for pneumoni hos pasienter med kols inkluderer røyking, høy alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig kols.

Systemiske kortikosteroideffekter

Systemiske effekter kan forekomme med et hvilket som helst inhalert kortikosteroid, spesielt ved høye doser foreskrevet over lang tid. Den daglige dosen av Trimbow tilsvarer en middels stor dose med inhalert kortikosteroid. I tillegg er det mye mindre sannsynlig at disse effektene forekommer med inhalasjonssteroider enn med perorale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter omfatter: Cushings syndrom, Cushing-lignende symptomer, adrenalsuppresjon, vekstretardasjon, reduksjon i beinmineraltetthet, katarakt, glaukom og i mer sjeldne tilfeller en rekke psykologiske eller atferdsmessige effekter, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn). Det er derfor viktig at pasienten vurderes regelmessig.

Trimbow bør administreres med forsiktighet til pasienter med aktiv eller latent tuberkulose, sopp - og virusinfeksjon i luftveiene.

Hypokalemi

Potensielt alvorlig hypokalemi kan være et resultat av behandling med beta2-agonister. Dette kan medføre negative kardiovaskulære effekter. Det anbefales å utvise spesielt stor forsiktighet ved alvorlig kols da denne effekten kan intensiveres av hypoksi. Hypokalemi kan også intensiveres av samtidig behandling med andre legemidler som kan forårsake hypokalemi, for eksempel xantinderivater, steroider og diuretika (se pkt. 4.5).

Det anbefales også å utvise forsiktighet når det brukes flere bronkodilatorer som anfallsmedisin. I slike situasjoner anbefales det å overvåke serumkaliumnivåene.

Hyperglykemi

Inhalasjon av formoterol kan forårsake en økning i blodsukkernivåer. Blodsukkeret må derfor overvåkes under behandling etter etablerte retningslinjer for pasienter med diabetes.

Antikolinerg effekt

Det må utvises forsiktighet når glykopyrronium brukes hos pasienter med vinkelblokkglaukom, prostatahyperplasi eller urinretensjon. Pasienter må informeres om tegnene og symptomene på akutt vinkelblokkglaukom og bli informert om å slutte å bruke Trimbrow og å ta umiddelbar kontakt med legen sin hvis noen av disse tegnene eller symptomene utvikler seg.

Dessuten, på grunn av den antikolinerge effekten av glykopyrronium, anbefales ikke langvarig samtidig administrasjon av Trimbrow og andre antikolinerge legemidler (se pkt. 4.5).

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert de med nyresykdom i siste stadium som krever dialyse, spesielt hvis det er assosiert med signifikant kroppsvektreduksjon, skal Trimbrow bare brukes hvis den forventede nytten oppveier den potensielle risikoen (se pkt. 5.2). Disse pasientene må overvåkes for potensielle bivirkninger.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal Trimbrow bare brukes hvis den forventede nytten oppveier den potensielle risikoen (se pkt. 5.2). Disse pasientene må overvåkes for potensielle bivirkninger.

Bruk med et inhalasjonskammer

Farmakokinetiske data for enkeltdoser (se pkt. 5.2) har demonstrert at bruken av Trimbrow med AeroChamber Plus, sammenlignet med rutinebruk uten kammer, økte den totale systemiske eksponeringen (AUC_{0-t}) for glykopyrronium. Tilgjengelige sikkerhetsdata fra langvarige kliniske studier har ikke gitt grunn til signifikante bekymringer om sikkerhet (se pkt. 5.1).

Forebygge orofaryngeale infeksjoner

For å redusere risikoen for orofaryngeal candidainfeksjon skal pasientene rådes til å skylle munnen, gurgle med vann uten å svelge eller pusse tennene etter å ha inhalert den foreskrevne dosen.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Fordi glykopyrronium hovedsakelig elimineres via nyrene kan legemiddelinteraksjoner potensielt forekomme med legemidler som påvirker nyreutskillelsesmekanismer (se pkt. 5.2). Effektene av organisk kationtransporthemming (ved bruk av cimetidin som en probe-inhibitor av OCT2- og MATE1-transportører) i nyrene på inhalert glykopyrroniumdisposisjon viste en begrenset økning i dens totale systemiske eksponering (AUC_{0-t}) med 16 % og en lett reduksjon i nyreclearance med 20 % på grunn av samtidig administrasjon av cimetidin.

Beklometason er mindre avhengig av metabolisering via CYP3A enn visse andre kortikosteroider, og generelt er interaksjoner usannsynlig. Muligheten for systemisk effekt kan imidlertid ikke utelukkes ved samtidig bruk av potente CYP3A-hemmere (f.eks ritonavir, kobicistat). Forsiktighet bør derfor utvises og nøye overvåking er anbefalt ved bruk av slike legemidler.

Farmakodynamiske interaksjoner

Relatert til formoterol

Ikke-kardioselektive betablokker (inkludert øyendråper) må unngås hos pasienter som tar inhalert formoterol. Hvis de av tvingende grunner må administreres, kommer effekten av formoterol til å bli redusert eller opphevet.

Samtidig bruk av andre beta-adrenergika kan ha potensielle tilleggseffekter, og det er derfor nødvendig å utvise forsiktighet når andre beta-adrenergika foreskrives samtidig med formoterol.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, antihistaminer, monoaminoksidasehemmere, trisykliske antidepressiva og fenotiaziner kan forlenge QT-intervallet og øke risikoen for ventrikulære arytmier. I tillegg kan L-dopa, L-tyroksin, oksytocin og alkohol hemme hjertetoleransen mot beta2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoksidasehemmere, inkludert legemidler med lignende egenskaper, for eksempel furazolidon og prokarbazin, kan fremskynde overfølsomhetsreaksjoner.

Det er en forhøyet risiko for arytmier hos pasienter som mottar samtidig administrert anestesi med halogenerte hydrokarboner.

Samtidig behandling med xantinderivater, steroider eller diuretika kan forsterke en mulig hypokalemisk effekt fra beta2-agonister (se pkt. 4.4). Hypokalemi kan øke tendensen til arytmier hos pasienter som blir behandlet med digitalisglykosider.

Relatert til glykopyrronium

Langvarig samtidig administrasjon av Trimbaw med andre antikolinerge legemidler, har ikke blitt studert og anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

Hjelpestoffer

Trimbaw inneholder en liten mengde etanol. Det er et teoretisk potensial for interaksjon hos spesielt sensitive pasienter som tar disulfiram eller metronidazol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det er ingen erfaring med eller tbevis på sikkerhetsproblemer ved bruk av drivgassen norfluran (HFA134a) under graviditet eller amming hos mennesker. Studier av effekten av HFA134a på reproduksjonsfunksjonen og embryoføtal utvikling hos dyr avdekket imidlertid ingen klinisk relevante bivirkninger.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av Trimbow hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Glukokortikoider er kjent for å forårsake effekter i tidlig gestasjonsfase, mens beta2-sympatomimetika som formoterol, har tokolytiske effekter. Som et forsiktighetstiltak er det derfor anbefalt å unngå bruk av Trimbow under graviditet og under fødsel.

Trimbow skal bare brukes under graviditet hvis den forventede nytteverdien for pasienten oppveier den potensielle risikoen for fosteret. Spedbarn og nyfødte som fødes av mødre som mottar anselige doser av Trimbow, må observeres for adrenalsuppresjon.

Amming

Det finnes ingen relevante kliniske data om bruken av Trimbow under amming hos mennesker.

Glukokortikoider skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er rimelig å anta at beklometasondipropionat og dets metabolitter også skilles ut i morsmelk.

Det er ukjent om formoterol eller glykopyrtronium (inkludert metabolittene deres) skilles ut i morsmelk hos mennesker, men de har blitt påvist i melken til diegivende dyr. Antikolinergika som glykopyrtronium, kan undertrykke laktasjon.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Trimbow skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det har ikke blitt utført noen bestemte studier med Trimbow med hensyn til sikkerheten for fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har vist nedsatt fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Trimbow har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som ble rapportert hyppigst med Trimbow, var oral candidose (som forekom hos 0,8 % av de eksponerte forsøkspersonene) som vanligvis er assosiert med inhalerte kortikosteroider; muskelspasmer (0,4 %) som kan tilskrives den langtidsvirkende beta2-agonistkomponenten; tørr munn (0,4 %) som er en typisk antikolinerg effekt.

Bivirkningstabell

Det kliniske utviklingsprogrammet til Trimbow ble utført hos pasienter med moderat, alvorlig eller svært alvorlig kols. Totalt 3346 pasienter ble behandlet med beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrtronium 87 mikrogram / 5 mikrogram / 9 mikrogram ved måldoseregimet (to inhalasjoner to ganger daglig) i flerdosestudier. Frekvensen av bivirkninger er definert ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA-database for organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni (hos kolspasienter), halskatarr, oral candidose, urinveisinfeksjon ¹ , nasofaryngitt ¹	Vanlige
	Influenza ¹ , oral soppinfeksjon, orofaryngeal candidose, øsofageal candidose ¹ , sinusitt ¹ , rhinitt ¹ , gastroenteritt ¹ , vulvovaginal candidose ¹	Mindre vanlige
	Nedre luftveisinfeksjon (fungale)	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Granulocytopeni ¹	Mindre vanlige
	Trombocytopeni ¹	Svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergisk dermatitt ¹	Mindre vanlige
	Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert erytem, leppe-, ansikts-, øye- og faryngalødem	Sjeldne
Endokrine sykdommer	Adrenalsuppresjon ¹	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi, hyperglykemi	Mindre vanlige
	Nedsatt appetitt	Sjeldne
Psykiatriske lidelser	Rastløshet ¹	Mindre vanlige
	Psykomotorisk hyperaktivitet ¹ , søvnforstyrrelser ¹ , angst, depresjon ¹ , aggresjon ¹ , atferdsendringer (hovedsakelig hos barn) ¹	Frekvens ikke kjent
	Insomni	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	Tremor, svimmelhet, dysgeusi ¹ , hypoestesi ¹	Mindre vanlige
	Hypersomni	Sjeldne
Øyesykdommer	Tåkesyn ¹ (se også pkt. 4.4)	Ikke kjent
	Glaukom ¹ , katarakt ¹	Svært sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	Otosalpingitt ¹	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Atrieflimmer, forlenget elektrokardiogram-QT, takykardi, takyarytmi ¹ , palpitasjoner	Mindre vanlige
	Angina pectoris (stabil ¹ og ustabil), ventrikulære ekstrasystoler ¹ , nodal rytme, sinusbradykardi	Sjeldne
Karsykdommer	Hyperemi ¹ , rødming ¹ , hypertensjon	Mindre vanlige
	Ekstravasasjon	Sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dysfoni	Vanlige
	Hoste, produktiv hoste ¹ , halsirritasjon, epistakse ¹	Mindre vanlige
	Paradoksale bronkospasme ¹ , orofaryngal smerte, faryngealt erytem, faryngeal inflammasjon, tørr hals	Sjeldne
	Dyspné ¹	Svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ¹ , tørr munn, dysfagi ¹ , kvalme, dyspepsi ¹ , brennende følelse i leppene ¹ , karies i tennene ¹ , (aftøs) stomatitt	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ¹ , urtikaria ¹ , pruritus, hyperhidrose ¹	Mindre vanlige
	Angioødem ¹	Sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelpasmer, myalgi, smerter i ekstremitetene ¹ , muskel- og skjelettsmerter i brystet ¹	Mindre vanlige
	Veksthemming ¹	Svært sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	Dysuri, urinretensjon, nefritt ¹	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue ¹	Mindre vanlige
	Asteni	Sjeldne
	Perifert ødem ¹	Svært sjeldne

MedDRA-database for organklassesytem	Bivirkning	Frekvens
Undersøkelser	Økt C-reaktivt protein ¹ , økt platetall ¹ , økte frie fettsyrer ¹ , økt insulin i blodet ¹ , økt keton i blodet ¹ , redusert kortisol ¹	Mindre vanlige
	Økt blodtrykk ¹ , redusert blodtrykk ¹	Sjeldne
	Redusert beintetthet ¹	Svært sjeldne

¹ Bivirkninger rapportert i preparatomtalen for minst én av de individuelle komponentene, men ikke observert som bivirkninger i den kliniske utviklingen av Trimbow

Blant de observerte bivirkningene er det følgende vanligvis assosiert med:

Beklometasondipropionat: Lungebetennelse, orale soppinfeksjoner, fungal nedre luftveisinfeksjon, dysfoni, halsirritasjon, hyperglykemi, psykiatriske lidelser, redusert kortisol, tåkesyn.

Formoterol: Hypokalemi, hyperglykemi, tremor, palpitasjoner, muskelspasmer, forlenget elektrokardiogram-QT, økt blodtrykk, redusert blodtrykk, atrieflimmer, takykardi, takyarytmi, angina pectoris (stabil og ustabil), ventrikulære ekstrasystoler, nodal rytme.

Glykopyrronium: Glaukom, atrieflimmer, takykardi, palpitasjoner, tørr munn, karies i tennene, dysuri, urinretensjon, urinveisinfeksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

En overdose av Trimbow kan produsere tegn og symptomer på grunn av virkningene til de individuelle komponentene, inkludert de som blir sett ved overdosering av andre beta2-agonister eller antikolinergika, og samsvarer med de kjente klasseeffektene av inhalerte kortikosteroider (se pkt. 4.4). Hvis overdosering forekommer, skal pasientens symptomer behandles støttende med passende overvåkning ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, adrenergika i kombinasjon med antikolinergika inkl. trippelkombinasjoner med kortikosteroider. ATC-kode: R03AL09.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Trimbow inneholder beklometasondipropionat, formoterol og glykopyrronium i en oppløsningsformulering som har resultert i en aerosol med ekstra fine partikler med en MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter) på omkring 1,1 mikrometer og en samavsetning av de tre komponentene. Aerosolpartiklene til Trimbow er i gjennomsnitt mye mindre enn partiklene fra formuleringer som ikke er ekstra fine. For beklometasondipropionat fører dette til en kraftigere effekt enn formuleringer uten en ekstra fin partikkelstørrelsesdistribusjon (100 mikrogram med ekstra fin beklometasondipropionat i Trimbow tilsvarer 250 mikrogram beklometasondipropionat i en formulering som ikke er ekstra fin).

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat gitt som inhalasjon ved anbefalte doser, har en glukokortikoid-betennelseshemmende virkning i lungene. Glukokortikoider er i utbredt bruk for suppresjon av betennelse ved kroniske betennelsessykdommer i luftveiene, som kols. Virkningen formidles av bindingen til glukokortikoidreseptorer i cytoplasma, og fører til økt transkripsjon av gener som koder for betennelsesdempende proteiner.

Formoterol

Formoterol er en selektiv beta2-adrenergisk agonist som avslapper de glatte bronkiemusklene hos pasienter med reversibel luftveisobstruksjon. Den bronkodilaterende effekten trer raskt i kraft, innen 1–3 minutter etter inhalasjon, og har en varighet på 12 timer etter en enkel dose.

Glykopyrronium

Glykopyrronium er en langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (antikolinerg) med høy affinitet som brukes for inhalasjon som bronkodilaterende behandling av kols. Glykopyrronium virker ved å blokkere den bronkokonstriktive virkningen av acetylkolin på luftveienes glatte muskelceller, og dilaterer dermed luftveiene. Glykopyrroniumbromid er en muskarinreseptorantagonist med høy affinitet som har vist mer enn en 4 ganger så høy selektivitet for humane M3-reseptorer i forhold til den humane M2-reseptoren.

Klinisk effekt og sikkerhet

Fase III kliniske utviklingsprogrammet ved kols omfattet to 52-ukers aktiv-kontrollerte studier. TRILOGY-studien sammenlignet Trimbow med en fast kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol 100/6 mikrogram to inhalasjoner to ganger daglig (1368 randomiserte pasienter). TRINITY-studien sammenlignet Trimbow med tiotropium 18 mikrogram inhalasjonspulver, hard kapsel, én inhalasjon én gang om dagen. I tillegg ble effektene sammenlignet med en ekstemporal trippelkombinasjon laget av en fast kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol 100/6 mikrogram to inhalasjoner to ganger daglig pluss tiotropium 18 mikrogram inhalasjonspulver, hard kapsel, én inhalasjon én gang daglig (2691 randomiserte pasienter). Begge studiene ble utført hos pasienter med en klinisk kols-diagnose med alvorlig til svært alvorlig luftveisbegrensning (FEV₁ under 50 % predikert) med symptomer vurdert som en CAT-verdi (COPD Assessment Test) på 10 eller over, og med minst én kols-eksaserbasjon i det foregående året. De to studiene inkluderte ca. 20 % pasienter som brukte AeroChamber Plus-kammeret. I tillegg ble det utført to fase IIIb-studier for å støtte den kliniske effekten og sikkerheten til Trimbow. TRISTAR var en 26-ukers aktivkontrollert åpen studie som sammenlignet Trimbow med en ekstemporal kombinasjon laget av en fast kombinasjon av flutikason/vilanterol 92/22 mikrogram inhalasjonspulver, én inhalasjon daglig pluss tiotropium 18 mikrogram inhalasjonspulver i hard kapsel, én inhalasjon daglig (1157 randomiserte pasienter). TRIBUTE var en 52-ukers aktivkontrollert åpen studie som sammenlignet Trimbow med en fast kombinasjon av indakaterol/glykopyrronium 85/43 mikrogram inhalasjonspulver i hard kapsel, én inhalasjon daglig (1532 randomiserte pasienter). Begge studiene ble utført i en lignende populasjon av kols-pasienter som studiene TRILOGY og TRINITY.

Reduksjon av kols-eksaserbasjoner

Sammenlignet med en fast kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol, reduserte Trimbow raten av moderate/alvorlige eksaserbasjoner over 52 uker med 23 % (rate: 0,41 kontra 0,53 hendelser per pasient/år; p = 0,005). Sammenlignet med tiotropium reduserte Trimbow raten av moderate/alvorlige eksaserbasjoner over 52 uker med 20 % (rate: 0,46 kontra 0,57 hendelser per pasient/år; p = 0,003). Sammenlignet med en fast kombinasjon av indakaterol og glykopyrronium reduserte Trimbow raten av moderate/alvorlige eksaserbasjoner over 52 uker med 15 % (rate: 0,50 kontra 0,59 hendelser per pasient/år; p=0,043). Sammenlignet med tiotropium reduserte Trimbow også raten for alvorlige eksaserbasjoner (dvs. at moderate eksaserbasjoner var utelukket) med 32 % (rate: 0,067 kontra 0,098 hendelser per pasient/år; p = 0,017). Det ble ikke observert noen forskjeller når Trimbow ble sammenlignet med den ekstemporale trippelkombinasjonen laget av beklometasondipropionat og formoterol fast kombinasjon pluss tiotropium (moderat/alvorlig eksaserbasjonsrate: 0,46 kontra 0,45 hendelser per pasient/år).

I tillegg, sammenlignet med både en fast kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol, og med tiotropium, forlenget Trimbow signifikant tiden til første eksaserbasjon (relativ risiko henholdsvis 0,80 og 0,84; $p =$ henholdsvis 0,020 og 0,015), med ingen forskjell mellom Trimbow og den ekstemporale trippelkombinasjonen laget av beklometasondipropionat og formoterol fast kombinasjon pluss tiotropium (relativ risiko 1,06).

Effekter på lungefunksjon

FEV₁ før dosering

Sammenlignet med en fast kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol, forbedret Trimbow FEV₁ før dosering med 81 ml etter 26 uker med behandling og med 63 ml etter 52 uker med behandling. Sammenlignet med tiotropium forbedret Trimbow FEV₁ før dosering med 51 ml etter 26 uker med behandling og med 61 ml etter 52 uker med behandling. Disse forbedringene var statistisk signifikante ($p < 0,001$). Sammenlignet med en fast kombinasjon av indakaterol og glykopyrronium forbedret Trimbow gjennomsnittlig FEV₁ før dosering over den 52-ukers behandlingsperioden med 22 ml ($p=0,018$). Lignende forbedringer, som imidlertid ikke var statistisk signifikante, ble observert ved uke 26 og 52.

Det ble ikke observert noen forskjeller når Trimbow ble sammenlignet med den ekstemporale trippelkombinasjonen laget av beklometasondipropionat og formoterol fast kombinasjon pluss tiotropium (forskjell på 3 ml i FEV₁ før dosering etter 52 uker med behandling).

FEV₁ 2 timer etter dosering

Sammenlignet med en fast kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol, forbedret Trimbow FEV₁ 2 timer etter dosering signifikant med 117 ml etter 26 uker med behandling og med 103 ml etter 52 uker med behandling ($p < 0,001$). Dette endepunktet ble kun målt i TRILOGY-studien.

Inspiratorisk kapasitet (IC)

Sammenlignet med tiotropium forbedret Trimbow IC signifikant med 39 ml ($p = 0,025$) og 60 ml ($p = 0,001$) etter henholdsvis 26 og 52 uker med behandling. Det ble sett lignende effekter da Trimbow ble sammenlignet med den ekstemporale trippelkombinasjonen. Dette endepunktet ble kun målt i TRINITY-studien.

Symptomatiske utfall

Trimbow forbedret dyspné signifikant (målt som forbigående dyspnéindeks – TDI – fokalverdi) etter 26 uker med behandling sammenlignet med baseline (med 1,71 enheter; $p < 0,001$), men den justerte gjennomsnittlige forskjellen kontra en fast kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol var ikke statistisk signifikant (0,21 enheter; $p = 0,160$). En responderanalyse viste at en signifikant større prosentandel av pasienter hadde en klinisk signifikant forbedring (fokalverdi høyere enn eller lik 1) etter 26 uker med Trimbow enn med en fast kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol (57,4 % kontra 51,8 %; $p = 0,027$). TDI ble kun målt i TRILOGY-studien.

Trimbow var også signifikant statistisk overlegen en fast kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol, tiotropium og en fast kombinasjon av indakaterol og glykopyrronium i forbindelse med forbedring av livskvalitet (målt med Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ – totalverdi). Ingen forskjeller ble observert når Trimbow ble sammenlignet med den ekstemporale trippelkombinasjonen laget av flutikason og vilanterol fast kombinasjon pluss tiotropium. En responderanalyse viste at en signifikant større prosentandel av pasienter hadde en klinisk signifikant forbedring (reduksjon kontra baseline som var større enn eller lik 4) etter 26 og 52 uker med Trimbow enn med en fast kombinasjon av beklometasondipropionat og formoterol, og med tiotropium.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Trimbow i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kols (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Relatert til Trimbaw

Den systemiske eksponeringen for beklometasondipropionat, formoterol og glykopyrronium har blitt undersøkt i en farmakokinetisk studie utført på friske forsøkspersoner. Studien sammenlignet data innhentet etter behandling med en enkeltdose med Trimbaw (4 inhalasjoner av 100/6/25 mikrogram, en ikke-markedsført formulering som inneholder dobbelt så mye som den godkjente mengden av glykopyrronium) eller en enkeltdose med den ekstemporale kombinasjonen av beklometasondipropionat/formoterol (4 inhalasjoner av 100/6 mikrogram) pluss glykopyrronium (4 inhalasjoner av 25 mikrogram). Den maksimale plasmakonsentrasjonen og systemiske eksponeringen for beklometasondipropionats aktive hovedmetabolitt (beklometason 17-monopropionat) og formoterol var tilsvarende etter administrasjon av den faste eller ekstemporale kombinasjonen. For glykopyrronium var den maksimale plasmakonsentrasjonen tilsvarende etter administrasjon av den faste eller ekstemporale kombinasjonen, mens den systemiske eksponeringen var noe høyere etter administrasjon av Trimbaw enn med den ekstemporale kombinasjonen. Denne studien undersøkte også den potensielle farmakokinetiske interaksjonen mellom virkestoffene i Trimbaw ved å sammenligne de farmakokinetiske dataene innhentet etter en enkeltdose med den ekstemporale kombinasjonen eller etter en enkeltdose med de enkelte komponentene beklometasondipropionat/formoterol eller glykopyrronium. Det var ingen klare bevis på en farmakokinetisk interaksjon, men den ekstemporale kombinasjonen viste at formoterol- og glykopyrroniumnivåene var forbigående noe høyere umiddelbart etter dosering sammenlignet med enkeltkomponentene. Det er notert at enkeltkomponenten glykopyrronium, formulert som en doseregulert sprayinhalator, som ble brukt i PK-studiene, ikke er tilgjengelig på markedet.

En sammenligning på tvers av studier viste at farmakokinetikken til beklometason 17-monopropionat, formoterol og glykopyrronium er tilsvarende hos kolspasienter og friske forsøkspersoner.

Effekt av et inhalasjonskammer

Bruken av Trimbaw med AeroChamber Plus-kammer hos kolspasienter økte tilførselen av beklometason 17-monopropionat, formoterol og glykopyrronium (maksimal plasmakonsentrasjon økte med henholdsvis 15 %, 58 % og 60 %) til lungene. Den totale systemiske eksponeringen (som målt av AUC_{0-t}) var noe redusert for beklometason 17-monopropionat (med 37 %) og formoterol (med 24 %), mens den hadde økt for glykopyrronium (med 45 %). Se også pkt. 4.4.

Effekt av nedsatt nyrefunksjon

Systemisk eksponering (AUC_{0-t}) for beklometasondipropionat, for dens metabolitt, beklometason 17-monopropionat og for formoterol, ble ikke påvirket av mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. For glykopyrronium var det ingen innvirkning hos forsøkspersoner med mild og moderat nedsatt nyrefunksjon. Det ble imidlertid observert en økning i total systemisk eksponering på opptil 2,5 ganger hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtreringsrate under 30 ml/min/1,73 m²) som en konsekvens av en signifikant reduksjon av mengden utskilt i urin (omkring 90 % reduksjon av glykopyrronium nyreclearance). Simuleringer utført med en farmakokinetisk modell viste at selv når kovariater hadde ekstreme verdier (kroppsvekt under 40 kg og samtidig glomerulær filtreringsrate under 27 ml/min/1,73 m²), forble eksponering for Trimbaws virkestoffer rundt 2,5 ganger sammenlignet med eksponeringen i en typisk pasient med median kovariatverdier.

Relatert til beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat er et prodrug med svak glukokortikoidreseptorbindingsaffinitet som hydrolyseres via esteraseenzymer til den aktive metabolitten beklometason 17-monopropionat som har en kraftigere topisk betennelsesdempende aktivitet sammenlignet med prekursoren beklometasondipropionat.

Absorpsjon, distribusjon og biotransformasjon

Inhalert beklometasondipropionat absorberes raskt gjennom lungene. Før absorpsjonen er det en omfattende omdannelse til beklometason 17-monopropionat via esteraseenzymer som finnes i de fleste

vev. Den systemiske tilgjengeligheten til den aktive metabolitten oppstår fra lungene (36 %) og fra gastrointestinal absorpsjon av dosen som svelges. Biotilgjengeligheten til beklometasondipropionat som er svelget, er ubetydelig, men førsystemisk omdannelse til beklometason 17-monopropionat resulterer imidlertid i at 41 % av dosen blir absorbert som den aktive metabolitten. Det er en tilnærmet lineær økning i systemisk eksponering med økt inhalert dose. Den absolutte biotilgjengeligheten etter inhalasjon er omkring 2 % og 62 % av henholdsvis den nominelle dosen av uendret beklometasondipropionat og beklometason 17-monopropionat. Etter intravenøs dosering karakteriseres disposisjonen for beklometasondipropionat og dens aktive metabolitt av høy plasmaclearance (henholdsvis 150 og 120 l/t) med et lite distribusjonsvolum ved steady-state for beklometasondipropionat (20 l) og større vevsdistribusjon for dens aktive metabolitt (424 l). Plasmaproteinbinding er moderat høy.

Eliminasjon

Fekal ekskresjon er hovedeliminasjonsveien for beklometasondipropionat, hovedsakelig som polare metabolitter. Ekskresjon av beklometasondipropionat og dens metabolitter via nyrene er ubetydelig. Terminal halveringstid er 0,5 time og 2,7 timer for henholdsvis beklometasondipropionat og beklometason 17-monopropionat.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til beklometasondipropionat hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke blitt studert, men ettersom beklometasondipropionat gjennomgår en svært rask metabolisme via esteraseenzymer som er tilstede i tarmvæske, serum, lunger og lever for å danne de mer polare produktene beklometason 21-monopropionat, beklometason 17-monopropionat og beklometason, forventes det ikke at nedsatt leverfunksjon modifierer farmakokinetikken og sikkerhetsprofilen til beklometasondipropionat.

Relatert til formoterol

Absorpsjon og distribusjon

Etter inhalasjon absorberes formoterol fra både lungene og mage-tarm-kanalen. Den brøkdelen av en inhalert dose som svelges etter administrasjon med en tilmålt doseinhalator, kan strekke seg fra 60 % til 90 %. Minst 65 % av brøkdelen som svelges, absorberes fra mage-tarm-kanalen. Maksimal plasmakonsentrasjon av uendret virkestoff forekommer innen 0,5 til 1 time etter oral administrasjon. Plasmaproteinbindingen av formoterol er 61–64 % med 34 % bundet til albumin. Det var ingen metning av binding i konsentrasjonsområdet oppnådd med terapeutiske doser. Eliminasjonshalveringstiden fastslått etter oral administrasjon, er 2–3 timer. Absorpsjon av formoterol er lineær etter inhalasjon av 12 til 96 mikrogram med formoterol.

Biotransformasjon

Formoterol metaboliseres i utstrakt grad, og hovedbanen involverer direkte konjugering ved fenolhydroksylgruppen. Glukuronsyrekonjugat er inaktivt. Den andre hovedbanen involverer O-demetylering etterfulgt av konjugering ved fenol 2'-hydroksylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymene CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 er involvert i O-demetyleringen av formoterol. Leveren ser ut til å være hovedmetaboliseringsstedet. Formoterol hemmer ikke CYP450-enzymene ved terapeutisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Den kumulative utskillelsen av formoterol via urin etter en enkel inhalasjon fra en tørrpulverinhalator økte lineært i doseområdet 12–96 mikrogram. I gjennomsnitt ble 8 % og 25 % av dosen utskilt som henholdsvis uendret og total formoterol. Basert på plasmakonsentrasjoner målt etter inhalasjon av en enkel dose på 120 mikrogram av 12 friske forsøkspersoner, ble den gjennomsnittlige halveringstiden for endelig eliminasjon fastslått å være 10 timer. (R,R)- og (S,S)-enantiomerne representerte omkring henholdsvis 40 % og 60 % av uendret virkestoff utskilt i urinen. Den relative proporsjonen av de to enantiomerne forble konstante over doseområdet som ble studert, og det var ikke noe bevis på relativ akkumulering av den ene enantiomeren framfor den andre etter gjentatt dosering. Etter oral administrasjon (40 til 80 mikrogram) ble 6 % til 10 % av dosen gjenvunnet i urinen som uendret virkestoff hos friske forsøkspersoner. Opptil 8 % av dosen ble gjenvunnet som glukuronid. Totalt

67 % av en oral dose med formoterol utskilles i urin (hovedsakelig som metabolitter), og det gjenværende i feces. Nyreclearance for formoterol er 150 ml/min.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til formoterol har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men ettersom formoterol hovedsakelig elimineres via levermetabolisme, kan en økt eksponering forventes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Relatert til glykopyrronium

Absorpsjon og distribusjon

Glykopyrronium har en kvartær ammoniumstruktur som begrenser passeringen gjennom biologiske membraner og produserer langsom, variabel og ufullstendig gastrointestinal absorpsjon. Etter inhalasjon av glykopyrronium var biotilgjengeligheten 10,5 % (med inntak av aktivert kull) mens den absolutte biotilgjengeligheten var 12,8 % (uten inntak av aktivert kull), noe som bekrefter den begrensede gastrointestinale absorpsjonen og indikerer at mer enn 80 % av den systemiske eksponeringen av glykopyrronium var fra lungeabsorpsjon. Etter å ha gjentatt inhalasjon to ganger daglig av doser på mellom 12,5 og 50 mikrogram via doseregulert sprayinhalator hos kolspasienter, viste glykopyrronium lineær farmakokinetikk med lite systemisk akkumulasjon ved steady-state (median akkumulasjonsforhold på 2,2–2,5).

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet (V_z) av inhalert glykopyrronium hadde økt sammenlignet med intravenøs (i.v.) infusjon (6420 l kontra 323 l), noe som gjenspeiler den langsommere eliminasjonen etter inhalasjon.

Biotransformasjon

Det metabolske mønsteret til glykopyrronium *in vitro* (levermikrosomer og hepatocytter hos mennesker, hunder, rotter, mus og kaniner) var tilsvarende blant artene, og den metabolske hovedreaksjonen var hydroksyleringen på fenyl- eller ciklopentylringene. CYP2D6 ble funnet å være det eneste enzymet ansvarlig for glykopyrroniummetabolisme.

Eliminasjon

Den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden for glykopyrronium hos friske frivillige var omkring 6 timer etter i.v.-injeksjon mens den, etter inhalasjon av kolspasienter, varierte fra 5 til 12 timer ved steady-state. Etter en enkel i.v.-injeksjon av glykopyrronium, var 40 % av dosen utskilt i urinen innen 24 timer. Hos kolspasienter som fikk gjentatt administrasjon to ganger daglig av inhalert glykopyrronium varierte andelen av dosen som ble utskilt i urin, fra 13,0 % til 14,5 % ved steady-state. Gjennomsnittlig nyreclearance var tilsvarende på tvers av doseområdet som ble testet, og etter enkel og gjentatt inhalasjon (område 281-396 ml/min).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Sikkerhetsfarmakologi

I en telemetrisk inhalasjonsstudie på hunder var hjerte-kar-systemet et viktig målsystem for akutte effekter av Trimbrow (økt hjerterefreksjon, reduksjon i blodtrykk, EKG-endringer ved høyere doser), effekter som trolig var relatert til den beta2-adrenerge aktiviteten til formoterol og den antimuskariske aktiviteten til glykopyrronium. Det var ikke bevis for over-additive effekter på den triple kombinasjonen ved sammenligning med enkeltkomponentene.

Toksisitet ved gjentatt dosering

Ved inhalasjonsstudier med gjentatt dosering med Trimbrow hos rotter og hunder i opptil 13 uker, var de viktigste observerte endringene forbundet med effekt på immunsystemet (trolig grunnet systemiske kortikosteroideffekter av beklometasondipropionat og dets aktive metabolitt beklometason-17-monopropionat) og på hjerte-kar-systemet (trolig forbundet med den beta2-adrenerge aktiviteten til formoterol og den antimuskariske aktiviteten til glykopyrronium). Den

toksikologiske profilen til trippekombinasjonen gjenspeilet den til enkeltkomponentene uten noen relevant økning i toksisitet og uten uventede funn.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Beklometasondipropionat/beklometason-17-monopropionat ble ansett som ansvarlig for reproduksjonstoksiske effekter hos rotter, for eksempel en reduksjon i unnfangelsesrate, fertilitetsindeks, tidlige embryoniske utviklingsparametre (implantasjonstap), forsinkelse i ossifikasjon og økt forekomst av viscerale variasjoner. Tokolytiske og antimuskariske effekter, tilskrevet den beta2-adrenerge aktiviteten til formoterol og den antimuskariske aktiviteten til glykopyrronium, påvirket drektige rotter i sen gestasjonsfase og/eller tidlig diefase, noe som førte til tap av unger.

Gentoksisitet

Gentoksisiteten til Trimbow er ikke evaluert. Imidlertid hadde de enkelte aktive komponentene ingen gentoksisisk aktivitet i de konvensjonelle testsystemene.

Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med Trimbow. I en 104-ukers inhalasjonsstudie av karsinogenitet på rotter og en oral 26-ukers karsinogenitetsstudie hos transgene Tg.rasH2-mus, viste imidlertid glykopyrroniumbromid ingen karsinogent potensial, og publiserte data vedrørende langvarige studier utført med beklometasondipropionat og formoterolfumarat hos rotter viser ingen klinisk relevant karsinogent potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vannfri etanol
Saltsyre
Norfluran (drivgass)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Trykkbeholder med 60 doser: 21 måneder.

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk har blitt demonstrert i 2 måneder ved 25 °C. Etter dispensering kan legemidlet oppbevares i maksimalt 2 måneder ved høyst 25 °C. Andre oppbevaringstider og -forhold under bruk er brukerens ansvar.

Trykkbeholder med 120 og 180 doser: 22 måneder.

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk har blitt demonstrert i 4 måneder ved 25 °C. Etter dispensering kan legemidlet oppbevares i maksimalt 4 måneder ved høyst 25 °C. Andre oppbevaringstider og -forhold under bruk er brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Før utlevering:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares ved høyst 50 °C.

Trykkbeholderen må ikke gjennombores.

Oppbevaringsbetingelser i bruk, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Trykkbeholder (aluminiumsbelagt) med en doseringsventil. Trykkbeholderen settes inn i en inhalator laget av polypropylen med et munnstykke og en doseteller (60 doser eller 120 doser per trykkbeholder) eller doseindikator (180 doser per trykkbeholder) og leveres med en hette av polypropylen for munnstykket.

Pakningsstørrelser med 1 beholder med 60, 120 eller 180 doser og flerpakninger med 2 eller 3 beholdere med 120 doser hver.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Til apotek:

Angi datoen for utlevering til pasienten på pakningen.

Bruksanvisning

Klargjøring av inhalatoren

Før inhalatoren brukes for første gang må pasienten utløse én dose ut i luften for å sikre at inhalatoren fungerer som den skal (klargjøring). Før klargjøring av trykkbeholderne med 60, 120 eller 180 doser, skal det stå henholdsvis 61, 121 eller 180 på telleren/indikatoren. Etter klargjøring skal det stå henholdsvis 60, 120 eller 180 på telleren/indikatoren.

Bruk av inhalatoren

Pasienter bør stå eller sitte i en oppreist posisjon når de inhalerer fra inhalatoren. Trinnene nedenfor bør følges. VIKTIG: Trinn 2 til 5 skal ikke utføres for raskt:

1. Pasienten må ta den beskyttende hetten av munnstykket og kontrollere at munnstykket er rent og fritt for støv og smuss eller noen fremmedlegemer.
2. Pasienten skal puste langsomt ut og så dypt som det er komfortabelt, for å tømme lungene sine.
3. Pasienten skal så holde inhalatoren vertikalt med innkapslingen oppover og plassere munnstykket mellom tennene sine uten å bite ned. Leppene deres skal deretter plasseres rundt munnstykket med tungen flatt under det.
4. Pasienten skal samtidig pust sakte og dypt inn gjennom munnen til lungene er fulle av luft (dette skal ta omkring 4–5 sekunder). Umiddelbart etter at de har begynt å puste inn, skal pasienten trykke bestemt ned på toppen av trykkbeholderen for å frigi en dose.
5. Pasienten skal deretter holde pusten sin så lenge som mulig uten at det blir ukomfortabelt, og deretter ta inhalatoren ut av munnen og puste sakte ut. Pasienten skal ikke puste ut inn i inhalatoren.
6. Pasienten skal deretter kontrollere at dosetelleren eller doseindikatoren har beveget seg som den skal.

For å inhalere et andre puff skal pasienten holde inhalatoren i den vertikale posisjonen i omkring 30 sekunder og deretter gjenta trinn 2 til 6.

Hvis det kommer en dis etter inhalasjon, enten fra inhalatoren eller fra sidene av munnen, må prosedyren gjentas fra trinn 2.

Etter bruk skal pasienten lukke inhalatoren med den beskyttende munnstykkeheten og kontrollere dosetelleren eller doseindikatoren.

Etter inhalasjon skal pasientene skylle munnen sin, gurgle med vann uten å svelge det eller pusse tennene sine (se pkt. 4.2 og 4.4).

Når det er på tide å få en ny inhalator

Pasienter skal rådes til å få en ny inhalator når dosetelleren eller -indikatoren viser tallet 20. De skal slutte å bruke inhalatoren når telleren eller indikatoren viser 0 fordi eventuelle puff som er igjen i enheten, kanskje ikke er nok til å frigi en full dose.

Ytterligere instruksjoner for bestemte pasientgrupper

For pasienter med svake hender kan det være lettere å holde inhalatoren med begge hender. Pekefingerne plasseres derfor på den øvre delen av trykkbeholderen og begge tomlene på den nedre delen av inhalatoren.

Pasienter som synes det er vanskelig å synkronisere aerosoldose med innpust, kan bruke AeroChamber Plus-kammeret, riktig rengjort som beskrevet i det relevante pakningsvedlegget. Spør legen din eller apoteket om denne enheten. De må gis råd av legen eller apoteket om riktig bruk og vedlikehold av inhalatoren og kammeret, og teknikken deres må kontrolleres for å sikre optimal tilførsel av virkestoffet til lungene. Dette sikres av pasienter som bruker AeroChamber Plus ved ett kontinuerlig, langsomt og dypt pust gjennom kammeret uten noen forsinkelse mellom dose og inhalasjon. Som et alternativ kan pasienten bare puste inn og ut (gjennom munnen) etter dosen som instruert i pakningsvedlegget til kammeret for å få i seg virkestoffet. Se pkt. 4.4 og pkt. 5.2.

Rengjøring

For regelmessig rengjøring av inhalatoren skal pasienter ukentlig ta av hetten fra munnstykket og tørke innsiden og utsiden av munnstykket med en tørr klut. De må ikke ta trykkbeholderen ut av inhalatoren, og det skal ikke brukes vann eller andre væsker til å rengjøre munnstykket.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juli 2017

10. OPPDATERINGSDATO

{DD måned ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til {medlemslands legemiddelmyndighet (lenke)}.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Chiesi SAS
2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi
41260 La Chaussée Saint Victor
Frankrike

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Østerrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE (KUN ENKELTPAKNINGER OG FLERPAKNINGER: inneholder Blue Box)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trimbow 87/5/9 mikrogram inhalasjonsaerosol, oppløsning

beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 87 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 9 mikrogram glykopyrronium.

Hver oppmålte dosering (dosen som forlater ventilen) inneholder 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 10 mikrogram glykopyrronium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: vannfri etanol, saltsyre; drivgass: norfluran.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonsaerosol, oppløsning.

1 trykkbeholder med **60 doser**.

1 trykkbeholder med **120 doser**.

Flerpakning: **240 doser** (2 trykkbeholdere med **120 doser hver**).

Flerpakning: **360 doser** (3 trykkbeholdere med **120 doser hver**).

1 trykkbeholder med **180 doser**.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Bruk til inhalasjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Trykkbeholder med 60 doser:

Etter utlevering:

Oppbevares ved 25 °C i maksimalt 2 måneder.

Trykkbeholder med 120 og 180 doser:

Etter utlevering:

Oppbevares ved 25 °C i maksimalt 4 måneder.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Før utlevering:

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares ved høyst 50 °C.

Trykkbeholderen må ikke gjennombores.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ytre eske av flerpakning

Angi også datoen for utlevering på hver individuelle pakning.

Utleveringsdato:

dd/mm/åååå

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Trimbow 87/5/9 mikrog

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

DEN MIDTRE YTTERESKE (KUN FLERPAKNINGER: Blue Box ikke inkludert)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trimbow 87/5/9 mikrogram inhalasjonsaerosol, oppløsning

beklometasondipropionat / formoterolfumaratdihydrat / glykopyrronium

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 87 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 9 mikrogram glykopyrronium.

Hver oppmålte dosering (dosen som forlater ventilen) inneholder 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 10 mikrogram glykopyrronium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: vannfri etanol, saltsyre; drivgass: norfluran.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonsaerosol, oppløsning.

1 trykkbeholder med **120 doser**.

Komponent av en flerpakning – kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Bruk til inhalasjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter utlevering:

Oppbevares ved 25 °C i maksimalt 4 måneder.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**Før utlevering:**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares ved høyst 50 °C.

Trykkbeholderen må ikke gjennombores.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****Utleveringsdato**

dd/mm/åååå

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Trimbow 87/5/9 mikrog

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ALUMINIUMSBEHOLDER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Trimbow 87/5/9 mikrogram
inhalasjonsaerosol

beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Bruk til inhalasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

60 doser
120 doser
180 doser

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

PLASTAKTUATOR

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Trimbow 87/5/9 mikrog

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Trimbow 87 mikrogram / 5 mikrogram / 9 mikrogram inhalasjonsaerosol, oppløsning
beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium
(*beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium*)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Trimbow er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Trimbow
3. Hvordan du bruker Trimbow
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Trimbow
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Trimbow er og hva det brukes mot

Trimbow er et legemiddel som hjelper deg å puste, og som inneholder tre virkestoffer:

- beklometasondipropionat,
- formoterolfumaratdihydrat og
- glykopyrronium.

Beklometasondipropionat tilhører en gruppe legemidler som heter kortikosteroider, som virker ved å redusere hevelse og irritasjon i lungene dine.

Formoterol og glykopyrronium er legemidler som heter langtidsvirkende bronkodilatorer. De virker på ulike måter for å avslappe musklene i luftveiene dine slik at luftveiene åpnes mer og du kan puste lettere.

Regelmessig behandling med disse tre virkestoffene bidrar til å lindre og forebygge symptomer som kortpustethet, hvesing og hoste hos voksne pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). Trimbow kan redusere forverring (oppblussing) av kols-symptomer. Kols er en alvorlig, langvarig sykdom der luftveiene blir blokkert og luftsekkene i lungene blir skadet. Dette fører til pustevansker.

2. Hva du må vite før du bruker Trimbow

Bruk ikke Trimbow:

Dersom du er allergisk overfor beklometasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat og glykopyrronium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler:

Trimbow brukes som en vedlikeholdsbehandling for kolssykdommen. Ikke bruk dette legemidlet til å behandle plutselige anfall av kortpustethet eller hvesing.

Dersom pustevanskene blir verre:

Dersom kortpustetheten eller hvesingen din (pusting med en hveselyd) blir verre rett etter at du har inhalert legemidlet, må du slutte å bruke Trimbow-inhalatoren og bruke en hurtigvirkende anfallsinhalator med en gang. Du må kontakte legen din umiddelbart. Legen din kommer til å vurdere symptomene dine og sette i gang en annen behandling om nødvendig. Du kan også se avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".

Dersom kolsen din blir verre:

Dersom symptomene dine blir verre eller vanskelige å kontrollere (f.eks. dersom du bruker en egen anfallsinhalator oftere) eller anfallsinhalatoren din ikke forbedrer symptomene dine, må du kontakte lege umiddelbart. Det kan hende at kolssykdommen din blir verre og at legen din er nødt til å foreskrive en annen behandling.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Trimbow:

- dersom du har noen hjerteproblemer, for eksempel smerter i hjertet, smerter i brystet (angina), nylig har hatt hjerteinfarkt (myokardinfarkt), hjertesvikt, innsnevring av arteriene rundt hjertet ditt (iskemisk hjertesykdom), sykdom i hjerteklaffene dine eller andre avvik på hjertefunksjonen, eller om du har en tilstand kjent som hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (også kjent som HOCM, en tilstand der hjertemuskelen er unormal).
- dersom du har forstyrrelser i hjerterytmen, for eksempel uregelmessig hjerterytme, en rask puls eller hjertebank eller dersom du har blitt fortalt at hjerterytmen (EKG) din er unormal.
- dersom du har innsnevring i arteriene (også kjent som arteriosklerose), hvis du har høyt blodtrykk eller hvis du har en unormal utposing i blodkarveggen (aneurisme).
- dersom du har en overaktiv skjoldbruskkjertel.
- dersom du har lave nivåer av kalium i blodet (hypokalemi). Kombinasjonen av Trimbow med noen andre kols-medisiner, eller med vandrivende midler (diuretika) for behandling av hjertesykdom eller høyt blodtrykk, kan forårsake et raskt fall i kaliumnivået ditt. Det kan derfor hende at legen din ønsker å måle kaliumnivåene i blodet ditt fra tid til annen.
- dersom du har noen sykdommer i leveren eller nyrene dine.
- dersom du har diabetes. Høye doser av formoterol kan øke blodsukkeret ditt, og det kan derfor hende at du må ta ekstra blodprøver for å kontrollere blodsukkeret ditt når du begynner å bruke dette legemidlet og fra tid til annen under behandlingen.
- dersom du har en svulst i binyrene (kjent som feokromocytom).
- dersom det er planlagt at du skal få anestesi. Avhengig av typen anestesi kan det være nødvendig å slutte å bruke Trimbow i minst 12 timer før anestesien.
- dersom du blir eller noen gang har blitt behandlet for tuberkulose (TB), eller dersom du har en brystinfeksjon.
- dersom du har et øyesykdom som kalles vinkelblokkglaukom.
- dersom du har problemer med å urinere.
- dersom du har en infeksjon i munnen eller halsen.

Dersom noe av det ovennevnte gjelder deg, må du alltid snakke med legen din før du bruker Trimbow. Dersom du har eller har hatt noen medisinske problemer eller noen allergier, eller dersom du ikke er sikker på om du kan bruke Trimbow, må du rådføre deg med lege eller apotek før du bruker inhalatoren.

Hvis du allerede bruker Trimbow

Dersom du bruker Trimbow eller høye doser med andre inhalerte kortikosteroider over lange perioder og du havner i en stressituasjon (f.eks. må på sykehuset etter en ulykke, får en alvorlig skade eller før en operasjon), kan det hende at du trenger mer av dette legemidlet. I en slik situasjon kan det hende legen din øker dosen med kortikosteroider for å håndtere stresset, og kan foreskrive dem som tabletter eller injeksjoner.

Kontakt legen din hvis du opplever tåkesyn eller andre synsforstyrrelser.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18.

Andre legemidler og Trimbow

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer legemidler som ligner Trimbow, som brukes for lungesykdommen din.

Enkelte legemidler kan øke effekten av Trimbow og legen din kan vurdere at det er nødvendig med tett oppfølging hvis du tar denne type legemidler (inkludert enkelte legemidler mot HIV: ritonavir, kobicistat)

Ikke bruk dette legemidlet sammen med et betablokker-legemiddel (brukes til å behandle visse hjerteproblemer som angina eller for å redusere blodtrykket) med mindre legen din har valgt en betablokker som ikke påvirker pusten din. Betablokkere (inkludert betablokker-øyendråper), kan redusere virkningen av formoterol eller gjøre at det ikke virker i det hele tatt. På den annen side kan bruken av andre beta2-agonister (legemidler som virker på samme måte som formoterol) øke virkningen av formoterol.

Bruk av Trimbow sammen med:

- legemidler for behandling av
 - unormal hjerterytme (kinidin, disopyramid, prokainamid),
 - allergiske reaksjoner (antihistaminer),
 - symptomer på depresjon eller mental sykdom, for eksempel monoaminoksidasehemmere (for eksempel fenelzin og isokarboksazid), trisykliske antidepressiva (for eksempel amitriptylin og imipramin), fenotiazinerkan forårsake noen endringer i elektrokardiogrammet (EKG, hjertediagram). De kan også øke risikoen for forstyrrelser i hjerterytmen (ventrikulære arytmier).
- legemidler for behandling av Parkinsons sykdom (levodopa), for å behandle en underaktiv skjoldbruskkjertel (levotyrosin), legemidler som inneholder oksytocin (som forårsaker sammentrekning av livmoren) og alkohol kan øke sjansene for bivirkninger av formoterol på hjertet.
- monoaminoksidasehemmere (MAOI-er), inkludert legemidler med lignende egenskaper som furazolidon og prokarbazin, som brukes for å behandle mentale sykdommer, kan forårsake en økning i blodtrykk.
- legemidler for behandling av hjertesykdom (digoksin) kan forårsake et fall i kaliumnivået i blodet. Dette kan øke sannsynligheten for unormal hjerterytme.
- andre legemidler som brukes for å behandle kols (teofyllin, aminofyllin eller kortikosteroider) og diuretika (vanndrivende midler), kan også forårsake fall i kaliumnivået ditt.

- enkelte anestetika kan øke risikoen for unormal hjerterytme.
- disulfiram, et legemiddel som brukes i behandlingen av personer med alkoholisme eller metronidazol, et antibiotikum for behandling av infeksjon i kroppen din, kan forårsake bivirkninger (f.eks. å føle seg kvalm, kaste opp, magesmerter) på grunn av den lille mengden alkohol i Trimbow.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal bare bruke Trimbow under graviditet hvis legen din har rådet deg til det. Det anbefales å unngå bruk av Trimbow under fødsel på grunn av de hemmende effektene av formoterol på livmorsammentrekninger.

Du skal ikke bruke Trimbow under amming. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for deg, må du og legen din må ta en beslutning om ammingen skal avsluttes eller om behandlingen med Trimbow skal avsluttes/avstås fra.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Trimbow påvirker evnen til å kjøre bil og å bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Trimbow

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne

Den anbefalte dosen er to inhalasjoner om morgenen og to inhalasjoner om kvelden.

Dersom du føler at legemidlet ikke er så effektivt, må du rådføre deg med legen din.

Dersom du har brukt en annen inhalator som inneholdt beklometasondipropionat tidligere, må du rådføre deg med legen din da den effektive dosen med beklometasondipropionat i Trimbow for behandling av kols kan være lavere enn i enkelte andre inhalatorer.

Administrasjonsvei

Trimbow er for bruk til inhalasjon.

Du skal inhalere legemidlet gjennom munnen din, og dette fører legemidlet rett inn i lungene.

Dette legemidlet befinner seg i en trykkbeholder i en plastinhalator med et munnstykke.

Trimbow er tilgjengelig i tre beholderstørrelser:

- en beholder som inneholder 60 doser
- en beholder som inneholder 120 doser
- en beholder som inneholder 180 doser.

Hvis du har blitt forskrevet en beholder som inneholder 60 doser eller 120 doser

Det er en teller på baksiden av inhalatoren som forteller deg hvor mange doser det er igjen. Hver gang du trykker ned trykkbeholderen, frigis en dose av legemidlet, og telleren teller ned med én. Vær forsiktig så du ikke lar inhalatoren falle (ved at du for eksempel mister eller kaster den) – det kan få telleren til å telle ned.

Hvis du har blitt forskrevet en beholder som inneholder 180 dose

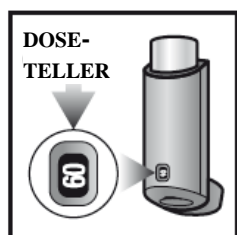
Det er en indikator på baksiden av inhalatoren som forteller deg hvor mange doser det er igjen. Hver gang du trykker ned trykkbeholderen, frigis en dose av legemidlet, og indikatoren roterer et lite stykke. Antall doser som er igjen, vises i trinn på 20. Vær forsiktig så du ikke lar inhalatoren falle (ved at du for eksempel mister eller kaster den) – det kan få doseindikatoren til å telle ned.

Testing av inhalatoren din

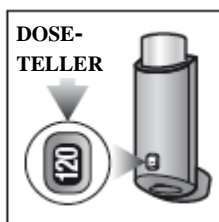
Før du bruker inhalatoren for første gang bør du teste den for å være sikker på at den fungerer som den skal. Det gjør du på følgende måte:

1. Avhengig av den beholderstørrelsen du har fått forskrevet, må du kontrollere at det står 61 eller 121 på dosetelleren og at det står 180 på doseindikatoren
2. Fjern den beskyttende hetten fra munnstykket
3. Hold inhalatoren oppreist med munnstykket nederst
4. Rett munnstykket vekk fra deg selv, og trykk bestemt på trykkbeholderen for å frigjøre en dose
5. Kontroller dosetelleren eller doseindikatoren. Dersom du tester inhalatoren din for første gang, skal det på telleren stå:

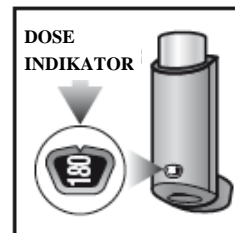
60
- når du bruker beholderen som gir 60 doser



120
- når du bruker beholderen som gir 120 doser



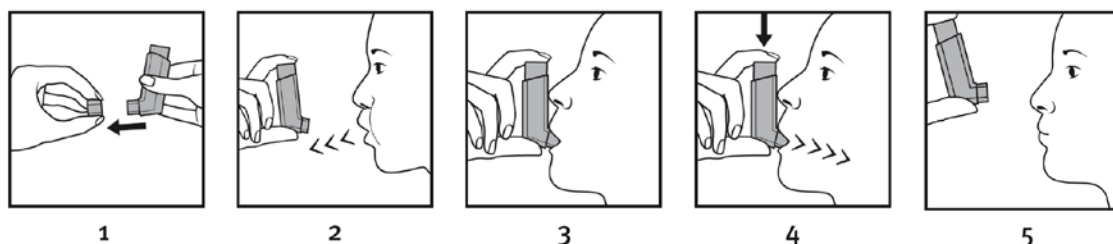
180
- når du bruker beholderen som gir 180 doser



Slik bruker du inhalatoren din

Stå eller sitt oppreist når du inhalerer.

VIKTIG: Ikke utfør trinn 2 til 5 for raskt.



1. Ta den beskyttende hetten av munnstykket, og kontroller at munnstykket er rent og fritt for støv og smuss.
2. Pust ut så sakte og dypt som mulig for å tømme lungene dine.
3. Hold inhalatoren loddrett med munnstykket nederst, og plasser munnstykket mellom tennene dine uten å bite ned. Plasser deretter leppene dine rundt munnstykket med tungen flatt under det.
4. Pust sakte og dypt inn gjennom munnen for å fylle lungene med luft (dette skal ta ca. 4-5 sekunder). Trykk bestemt ned på toppen av trykkbeholderen rett etter at du begynner å puste inn, for å frigjøre ett puff.
5. Hold pusten så lenge som mulig og ta til slutt inhalatoren ut av munnen og pust sakte ut. Ikke pust ut inn i inhalatoren.
6. Kontroller at dosetelleren (60/120 doser) har beveget seg ned med én, eller at doseindikatoren (180 doser) har rotert et lite stykke.

For den andre doser skal du holde inhalatoren i loddrett posisjon i omkring et halvt minutt og deretter gjenta trinn 2 til 5.

Hvis du ser en «dis» komme ut av toppen på inhalatoren eller fra sidene av munnen din, betyr det at Trimbrow ikke kommer til å komme ned i lungene dine sånn som den skal. Ta en dose til mens du følger instruksjonene fra trinn 2 igjen.

Sett på plass den beskyttende hetten etter bruk.

For å forebygge en soppinfeksjon i munnen og halsen må du skylle munnen din, gurgle vann uten å svelge det eller pusse tennene dine etter hver bruk av inhalatoren.

Når det er på tide å få en ny inhalator

Du bør få en ny inhalator når telleren eller indikatoren viser tallet 20. Slutt å bruke inhalatoren når telleren eller indikatoren viser 0, for eventuelt legemiddel som er igjen i inhalatoren, er kanskje ikke nok til å gi en hel dose.

Dersom du har et svakt grep, kan det være lettest å holde inhalatoren med begge hender. Hold den øvre delen av inhalatoren med begge pekefingerne, og den nedre delen med begge tomlene.

Dersom du synes det er vanskelig å bruke inhalatoren mens du begynner å puste inn, kan du bruke AeroChamber Plus-kammeret. Spør legen din eller apoteket om denne enheten.

Det er viktig at du leser pakningsvedlegget som følger med AeroChamber Plus-kammeret, og at du følger instruksjonene nøye om hvordan AeroChamber Plus-kammeret skal brukes og rengjøres.

Rengjøring av Trimbrow-inhalatoren

Du må rengjøre inhalatoren din en gang i uken.

1. Ikke ta trykkbeholderen ut av inhalatoren, og ikke bruk vann eller andre væsker for å rengjøre inhalatoren.
2. Ta den beskyttende hetten av munnstykket ved å trekke det vekk fra inhalatoren.
3. Tørk av innsiden og utsiden av munnstykket og inhalatoren med en ren, tørr klut eller tørkepapir.
4. Sett hetten på munnstykket igjen.

Dersom du tar for mye av Trimbrow

Det er viktig at du tar dosen din i henhold til legens råd. Ikke overskrid den foreskrevne dosen uten å rådføre deg med legen din.

Dersom du tar for mye av Trimbrow, kan det oppstå bivirkninger som beskrevet i avsnitt 4. Rådfør deg med legen din hvis du har tatt for mye av Trimbrow og hvis du opplever noen av disse symptomene. Det kan hende legen din vil ta noen blodprøver.

Rådfør deg med lege dersom du har noen av disse symptomene.

Dersom du har glemt å ta Trimbrow

Bruk det så fort du husker det. Dersom det nesten er tid for den neste dosen, skal du ikke ta dosen du glemte, men bare ta den neste dosen til riktig tid. Du må ikke ta dobbel dose.

Dersom du avbryter behandlingen med Trimbrow

Det er viktig å bruke Trimbrow hver dag. Ikke avbryt behandlingen med Trimbrow eller reduser dosen selv om du føler deg bedre eller ikke har noen symptomer. Dersom du ønsker å gjøre dette, må du rådføre deg med lege.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er en risiko for at kortpustetheten og hvesingen blir verre rett etter å ha tatt Trimbrow, og dette er kjent som paradoksal bronkospasme (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer). Dersom dette oppstår, må du slutte å bruke Trimbrow og bruke anfallsinhalatoren din umiddelbart for å behandle kortpustetheten og hvesingen. Du må kontakte legen din umiddelbart.

Rådfør deg med lege umiddelbart

- dersom du opplever noen allergiske reaksjoner som hudallergier, elveblest, kløe i huden, hudutslett (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer), rødhet i huden, hevelser i huden eller slimhinner, spesielt øyne, ansikt, lepper og hals (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).
- dersom du opplever smerter eller ubehag i øyet, midlertidig tåkesyn, visuelle glories eller fargede bilder i forbindelse med røde øyne. Dette kan være tegn på et akutt anfall av vinkelblokkglaukom (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer).

Snakk med lege din dersom du har noe av de følgende symptomer mens du bruker Trimbow. Dette kan være symptomer på en lungeinfeksjon (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- feber eller frysninger
- økt slimproduksjon, endret farge på slim
- økt hoste eller økte pusteproblemer

Mulige bivirkninger er listet opp nedenfor i henhold til hyppigheten.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- sår hals
- rennende eller tett nese og nysing
- soppinfeksjoner i munnen. Å skylle munnen din eller gurgle med vann og pusse tennene dine umiddelbart etter inhalasjon kan bidra til å forhindre disse bivirkningene.
- heshet
- hodepine
- urinveisinfeksjon.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- influensa
- bihulebetennelse
- kløende, rennende eller tett nese
- soppinfeksjoner i halsen eller i spiserøret (øsofagus)
- soppinfeksjoner i vagina
- rastløshet
- skjelving
- svimmelhet
- unormal eller nedsatt smaksans
- nummenhet
- ørebetennelse
- uregelmessig hjerterytme
- endringer i elektrokardiogrammet (hjertediagram)
- unormalt rask hjerterytme og hjerterytmelidelser
- unormal hjertebank (følelse av unormale hjerteslag)
- rødming i ansiktet
- økt blodgjennomstrømning til enkelte vev i kroppen
- hoste og produktiv hoste
- irritasjon i halsen
- neseblod
- tørr munn
- diaré
- vanskelig for å svelge
- kvalme
- urolig mage
- ubehag i magen etter måltider
- brennende følelse i leppene
- dårligere tenner
- hudutslett, elveblest, kløe i huden
- betennelse i slimhinnen i munnen, med eller uten sår
- økt svetting
- muskelkramper og muskelsmerter
- smerter i armer og ben
- smerter i muskler, bein eller ledd i brystet
- tretthet (fatigue)
- økt blodtrykk
- fall i nivået av noen bestanddeler av blodet ditt: av enkelte hvite blodceller kalt granulocytter, av kalium eller av kortisol
- økning i nivået av noen bestanddeler av blodet ditt: av blodsukker, av C-reaktivt protein, av antall blodplater, av insulin, av frie fettsyrer eller av ketoner.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- søppinfeksjoner i brystet
- nedsatt appetitt
- søvnproblemer (for lite eller for mye søvn)
- trykkende brystmerter
- følelse av å ha hoppet over et hjerteslag, unormalt langsom hjerterytme
- blodlekkasje fra et kar til vevet som omgir det
- redusert blodtrykk
- svakhet
- smerter bak i munnen og halsen
- betennelse og rødhet i svelget
- tørr hals
- smertefull og hyppig urinering
- vansker og smerter ved urinering
- nyrebetennelse.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- lavt nivå av enkelte blodceller som kalles blodplater
- følelse av andpustethet eller kortpustethet
- hevelse i hendene og føttene
- veksthemming hos barn og ungdom.

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- tåkesyn

Bruk av høy dose inhalerte kortikosteroider over en lang tidsperiode kan i svært sjeldne tilfeller forårsake effekter på kroppen:

- problemer med hvordan binyrene dine fungerer (adrenalsuppresjon)
- reduksjon i beinmineralitet (knoklene blir tynnere)
- linsen i øynene dine blir uklart (grå stær).

Trimbow inneholder ikke en høy dose med inhalert kortikosteroid, men det kan hende at legen din ønsker å måle kortisolnivåene i blodet ditt fra tid til annen.

De følgende bivirkningene kan forekomme ved høye doser av inhalerte kortikosteroider over en lang tidsperiode, men hyppigheten er ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) på nåværende tidspunkt:

- depresjon
- følelse seg bekymret, nervøs, overbegeistret eller irritabel

Det er større sannsynlighet for at disse hendelsene forekommer hos barn.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Trimbow

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Før utlevering:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares ved høyst 50 °C.

Trykkbeholderen må ikke gjennombores.

Trykkbeholder med 60 doser:	Etter utlevering kan inhalatoren oppbevares ved høyst 25 °C i maksimalt 2 måneder.
Trykkbeholder med 120 og 180 doser:	Etter utlevering kan inhalatoren oppbevares ved høyst 25 °C i maksimalt 4 måneder.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Trimbow

Virkestoffer er: beklometasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat og glykopyrronium.

Hver avgitte dose (dosen som forlater munnstykket) inneholder 87 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 9 mikrogram glykopyrronium (som 11 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Hver oppmålte dosering (dosen som forlater ventilen) inneholder 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 10 mikrogram glykopyrronium (som 12,5 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Andre innholdsstoffer er: vannfri etanol, saltsyre, drivgass: Norfluran.

Hvordan Trimbow ser ut og innholdet i pakningen

Trimbow er en inhalasjonsaerosol, oppløsning.

Trimbow kommer i en trykkbeholder (aluminiumsbelagt) med en måleventil. Trykkbeholderen settes inn i en plastinhalator. Denne har et munnstykke med en beskyttende plasthette, og enten en doseteller (beholdere med 60 og 120 doser) eller en doseindikator (beholdere med 180 doser).

Hver pakning inneholder én trykkbeholder som gir enten 60 doser, 120 doser eller 180 doser. I tillegg finnes det flerpakninger som inneholder enten 2 eller 3 trykkbeholdere med 120 doser hver.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Chiesi SAS
2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi
41260 La Chaussée Saint Victor
Frankrike

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Østerrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert { måned ÅÅÅÅ }.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.