

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 87 microgrammi/5 microgrammi/9 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 87 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 11 microgrammi di glicopirronio bromuro).

Ogni dose preimpostata (la dose rilasciata dalla valvola) contiene 100 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 12,5 microgrammi di glicopirronio bromuro).

Eccipiente con effetti noti:

Trimbow contiene 8,856 mg di etanolo in ogni erogazione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione (liquido pressurizzato per inalazione)

Soluzione da incolore a giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Terapia di mantenimento in pazienti adulti affetti da BPCO da moderata a severa per i quali l'associazione di un corticosteroide inalatorio e un beta2-agonista a lunga durata d'azione o l'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione non costituiscano un trattamento adeguato (per gli effetti sul controllo dei sintomi e la prevenzione delle riacutizzazioni, vedere paragrafo 5.1).

Asma

Terapia di mantenimento dell'asma in pazienti adulti per i quali l'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e una dose media di corticosteroidi inalatori non consenta un controllo adeguato, e che abbiano manifestato una o più esacerbazioni dell'asma nell'anno precedente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di due inalazioni due volte al giorno.

La dose massima è di due inalazioni due volte al giorno.

I pazienti devono essere avvisati di assumere Trimbow ogni giorno anche se sono asintomatici.

In caso di comparsa di sintomi nell'intervallo di tempo tra la somministrazione di due dosi, deve essere utilizzato un beta2-agonista inalatorio a breve durata d'azione per un sollievo immediato.

Asma

Nella scelta del dosaggio iniziale di Trimbow (87/5/9 microgrammi o 172/5/9 microgrammi) occorre tener conto della gravità della malattia, della terapia antiasmatica precedente inclusa la dose di corticosteroidi inalatori (*inhaled corticosteroid*, ICS), del livello attuale di controllo dei sintomi dell'asma e del rischio di esacerbazione futura.

Riduzione (“step down”) della dose

I pazienti devono essere rivalutati regolarmente da un medico in modo che le loro dosi di beclometasone/formoterolo/glicopirronio vengano mantenute al livello ottimale e modificate soltanto su consiglio del medico. Le dosi devono essere titolate fino alle dosi più basse che consentono di mantenere un efficace controllo dei sintomi dell'asma.

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni).

Compromissione renale

Trimbow può essere usato alla dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale da lieve (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] da ≥ 50 a < 80 mL/min/1,73 m²) a moderata (GFR da ≥ 30 a < 50 mL/min/1,73 m²). L'uso in pazienti con compromissione renale severa (GFR < 30 mL/min/1,73 m²) o nefropatia in stadio terminale (GFR < 15 mL/min/1,73 m²) con necessità di dialisi, specialmente se associata ad una riduzione significativa del peso corporeo, deve essere considerato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non esistono dati specifici sull'uso di Trimbow in pazienti con compromissione epatica severa (classificata come di classe C di Child-Pugh) e il medicinale deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

BPCO

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Trimbow nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni) per l'indicazione broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Asma

La sicurezza e l'efficacia di Trimbow nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso inalatorio.

Per assicurare una somministrazione corretta del medicinale, un medico o un altro operatore sanitario deve mostrare al paziente come usare correttamente l'inalatore e verificare regolarmente che il paziente usi una tecnica inalatoria adeguata (vedere le “Istruzioni per l'uso” riportate di seguito). I pazienti devono essere istruiti a leggere con attenzione il foglio illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso in esso contenute.

Questo medicinale dispone di un contadosi o di un indicatore della dose sul retro dell'inalatore, che indica il numero di erogazioni rimaste. Per quanto riguarda i contenitori sotto pressione da 60 e 120 erogazioni, ogni volta che il paziente preme sul contenitore viene erogata una dose della soluzione, facendo scalare il contadosi di una unità.

Per quanto riguarda il contenitore sotto pressione da 180 erogazioni, ogni volta che il paziente preme sul contenitore viene erogata una dose della soluzione, facendo ruotare leggermente l'indicatore; il numero di dosi rimaste viene visualizzato a intervalli di 20.

Il paziente deve essere istruito a non far cadere l'inalatore, poiché ciò può causare l'attivazione della numerazione a scalare del contadosi.

Istruzioni per l'uso

Preparazione dell'inalatore

Prima di usare l'inalatore per la prima volta, il paziente deve effettuare un'erogazione in aria per assicurarsi che l'inalatore funzioni correttamente ("priming"). Prima che si effettui il priming dei contenitori sotto pressione da 60, 120 o 180 erogazioni, il contadosi o l'indicatore deve riportare, rispettivamente, la cifra 61, 121 o 180. Dopo il priming, il contadosi o l'indicatore deve riportare la cifra 60, 120 o 180.

Uso dell'inalatore

Il paziente deve stare in piedi o seduto con il busto eretto quando inala il prodotto con l'inalatore. Seguire i passaggi qui descritti.

IMPORTANTE: i passaggi da 2 a 5 non devono essere effettuati troppo rapidamente:

1. Il paziente deve rimuovere la capsula di protezione dal boccaglio e controllare che il boccaglio sia pulito e privo di polvere, sporco o altro materiale estraneo.
2. Il paziente deve espirare lentamente e il più profondamente possibile per svuotare i polmoni.
3. Il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale, con il corpo del contenitore rivolto verso l'alto, e posizionare il boccaglio tra i denti senza morderlo. Le labbra devono quindi essere chiuse intorno al boccaglio e la lingua deve trovarsi sotto di esso, tenendola piatta.
4. Contemporaneamente, il paziente deve inspirare lentamente e profondamente attraverso la bocca fino a riempire i polmoni d'aria (l'inspirazione deve durare circa 4-5 secondi). Subito dopo aver iniziato a inspirare, il paziente deve premere con decisione sulla parte superiore del contenitore sotto pressione per erogare una dose.
5. Il paziente deve quindi trattenere il respiro il più a lungo possibile, quindi rimuovere l'inalatore dalla bocca ed espirare lentamente. Il paziente non deve espirare dentro l'inalatore.
6. Il paziente deve quindi controllare che il contadosi o l'indicatore della dose sia avanzato.

Per inalare la seconda dose, il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale per circa 30 secondi e ripetere i passaggi da 2 a 6.

Se dopo l'inalazione si vede fuoriuscire una sorta di "nebbia" dall'inalatore o dai lati della bocca, la procedura deve essere ripetuta a partire dal passaggio 2.

Dopo l'uso, il paziente deve chiudere l'inalatore con la capsula di protezione del boccaglio e controllare il contadosi o l'indicatore della dose.

Dopo l'inalazione, il paziente deve sciacquarsi la bocca, fare gargarismi con acqua senza ingerirla o lavarsi i denti (vedere anche paragrafo 4.4).

Quando procurarsi un inalatore nuovo

Il paziente deve essere istruito a procurarsi un inalatore nuovo quando il contadosi o l'indicatore della dose riporta il numero 20. Non deve più usare l'inalatore quando il contadosi o l'indicatore di dosi indica 0, perché il medicinale rimasto nel dispositivo potrebbe essere insufficiente per l'erogazione di una dose completa.

Istruzioni aggiuntive per gruppi specifici di pazienti

Per i pazienti che hanno una presa debole può essere più facile tenere l'inalatore con entrambe le mani. Per fare questo, entrambi gli indici devono essere posti sulla parte superiore del contenitore sotto pressione ed entrambi i pollici alla base dell'inalatore.

I pazienti che hanno difficoltà a sincronizzare l'erogazione dell'aerosol con l'inspirazione possono usare il distanziatore AeroChamber Plus precedentemente pulito come descritto nelle relative istruzioni. I pazienti devono essere istruiti dal medico o dal farmacista in merito all'uso corretto e alla manutenzione dell'inalatore e del distanziatore e la loro tecnica d'inalazione deve essere controllata per garantire l'erogazione ottimale del principio attivo inalatorio nei polmoni. Questa si ottiene con l'uso del dispositivo AeroChamber Plus con un unico respiro lento e profondo attraverso il distanziatore, senza alcun intervallo tra l'erogazione e l'inalazione. In alternativa, il paziente può semplicemente inspirare ed espirare (attraverso la bocca) dopo l'erogazione per assumere il medicinale, come descritto nelle istruzioni del distanziatore (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pulizia

Per la pulizia periodica dell'inalatore, i pazienti devono rimuovere settimanalmente la capsula di chiusura dal boccaglio e pulire l'esterno e l'interno del boccaglio con un panno asciutto. Il contenitore pressurizzato non deve essere estratto dall'erogatore e il boccaglio non deve essere pulito con acqua o altri liquidi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non destinato all'uso in situazioni acute

Questo medicinale non è indicato per il trattamento degli episodi acuti di broncospasmo o di un peggioramento acuto della malattia (cioè come terapia di emergenza).

Ipersensibilità

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità immediata dopo la somministrazione. Se si manifestano segni indicativi di una reazione allergica, in particolare angioedema (comprendente difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra e del viso), orticaria o eruzione cutanea, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e deve essere avviata una terapia alternativa.

Broncospasmo paradossso

Dopo la somministrazione può manifestarsi un broncospasmo paradossso, con aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea. Questo fenomeno deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore inalatorio ad azione rapida (sintomatico). Il trattamento deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere visitato e, se necessario, deve essere avviata una terapia alternativa.

Peggioramento della malattia

Si raccomanda di non interrompere improvvisamente il trattamento. Se il paziente ritiene che il trattamento sia inefficace, deve proseguire la terapia ma rivolgersi al medico. Un uso più frequente di broncodilatatori sintomatici indica un peggioramento della malattia di base e impone una nuova valutazione della terapia. Un improvviso o progressivo deterioramento dei sintomi è potenzialmente pericoloso per la vita e il paziente necessita di un controllo medico urgente.

Effetti cardiovascolari

A causa della presenza di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e di un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione, Trimbrow deve essere usato con cautela in pazienti affetti da aritmie cardiache, in particolare blocco atrioventricolare di terzo grado e tachiaritmie (battito cardiaco accelerato e/o irregolare, inclusa fibrillazione atriale), stenosi aortica sottovalvolare idiopatica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, cardiopatia severa (in particolare infarto miocardico acuto, cardiopatia

ischemica, insufficienza cardiaca congestizia), patologie vascolari occlusive (in particolare arteriosclerosi), ipertensione arteriosa e aneurisma.

Usare cautela anche nel trattamento di pazienti con prolungamento noto o sospetto dell'intervallo QTc (QTc > 450 millisecondi negli uomini o > 470 millisecondi nelle donne), sia congenito, sia indotto da medicinali. I pazienti affetti dalle patologie cardiovascolari illustrate sopra sono stati esclusi dagli studi clinici condotti con Trimbrow. I dati limitati nei pazienti asmatici con comorbidità o fattori di rischio cardiovascolare sembrano indicare che questi pazienti siano anche maggiormente a rischio di sviluppare reazioni avverse, quali infezioni micotiche locali o disfonia (vedere paragrafo 4.8).

Se è prevista un'anestesia con anestetici alogenati, bisogna assicurarsi che Trimbrow non venga usato per almeno 12 ore prima dell'inizio dell'anestesia, perché esiste il rischio di aritmie cardiache.

È necessaria cautela anche durante il trattamento di pazienti affetti da tireotossicosi, diabete mellito, feocromocitoma e ipokaliemia non trattata.

Polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stato osservato in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi.

Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO.

I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO severa.

Effetti sistemici dei corticosteroidi

Con qualsiasi corticosteroide inalatorio possono manifestarsi effetti sistemici, in particolare in caso di dosi elevate prescritte per periodi prolungati. La dose giornaliera di Trimbrow corrisponde a una dose media di corticosteroidi inalatori; inoltre, tali effetti sono molto meno probabili che in caso di somministrazione di corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici comprendono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita, riduzione della densità minerale ossea e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali comprendenti iperattività psicomotoria, disturbo del sonno, ansia, depressione o aggressione (in particolare nei bambini). È quindi importante che il paziente venga controllato a intervalli regolari, e che la dose dei corticosteroidi inalatori sia ridotta al livello di dose più basso che consenta di mantenere un efficace controllo dell'asma (vedere paragrafo 4.2).

Trimbrow deve essere somministrato con prudenza nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e nei pazienti con infezioni micotiche e virali delle vie respiratorie.

Ipokaliemia

La terapia con beta2-agonisti può indurre un'ipokaliemia potenzialmente grave, da cui possono derivare effetti avversi cardiovascolari. Si raccomanda particolare cautela nei pazienti affetti da malattia severa, perché questo effetto può essere potenziato dall'ipossia. L'ipokaliemia può essere potenziata anche da un trattamento concomitante con altri medicinali in grado di indurre ipokaliemia, come i derivati xantini, gli steroidi e i diuretici (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela anche qualora si utilizzino diversi broncodilatatori sintomatici. In queste situazioni si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di potassio.

Iperglicemia

L'inalazione di formoterolo può far aumentare i livelli glicemici. Pertanto, nei pazienti diabetici, la glicemia deve essere monitorata durante il trattamento come previsto dalle linee guida approvate.

Effetto anticolinergico

Glicopirronio deve essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, iperplasia prostatica o ritenzione urinaria. I pazienti devono essere informati in merito ai segni e sintomi del glaucoma acuto ad angolo chiuso e istruiti a interrompere il trattamento e a rivolgersi immediatamente al medico qualora si manifesti uno qualsiasi di questi segni e sintomi.

Inoltre, a causa dell'effetto anticolinergico di glicopirronio, la co-somministrazione a lungo termine con altri medicinali contenenti anticolinergici non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con compromissione renale severa

Nei pazienti con compromissione renale severa, compresi quelli con nefropatia in stadio terminale che richiede la dialisi, in particolare se associata a una riduzione significativa del peso corporeo, Trimbrow deve essere usato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere monitorati in merito a potenziali reazioni avverse.

Pazienti con compromissione epatica severa

Nei pazienti con compromissione epatica severa, Trimbrow deve essere usato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere monitorati in merito a potenziali reazioni avverse.

Prevenzione delle infezioni orofaringee

Per ridurre il rischio di infezioni orofaringee da Candida, i pazienti vanno istruiti a sciacquarsi la bocca, fare gargarismi con acqua senza deglutirla o lavarsi i denti dopo l'inalazione della dose prescritta.

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Riduzione ("step down") della dose

I pazienti devono essere rivalutati regolarmente da un medico in modo che le loro dosi di beclometasone/formoterolo/glicopirronio vengano mantenute al livello ottimale e modificate soltanto su consiglio del medico. Le dosi devono essere titolate fino alle dosi più basse che consentono di mantenere un efficace controllo dei sintomi dell'asma.

Contenuto di etanolo

Questo medicinale contiene 8,856 mg di etanolo in ogni erogazione, equivalenti a 17.712 mg per ogni dose composta da due erogazioni. In teoria sono possibili interazioni in pazienti particolarmente sensibili che assumono disulfiram o metronidazolo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Poiché glicopirronio viene eliminato principalmente per via renale, sono possibili interazioni con medicinali che hanno effetti sui meccanismi di escrezione renale (vedere paragrafo 5.2). L'effetto dell'inibizione del trasporto dei cationi organici (con cimetidina utilizzata come inibitore sonda dei trasportatori OCT2 e MATE1) nei reni sulla disposizione di glicopirronio inalatorio, ha evidenziato un aumento limitato, pari al 16%, della sua esposizione sistemica totale (AUC_{0-t}) e una lieve riduzione della clearance renale, pari al 20%, a seguito della co-somministrazione di cimetidina.

Beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo del CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale, le interazioni sono improbabili; tuttavia, poiché non può essere esclusa la possibilità di effetti sistemici con l'utilizzo concomitante di inibitori forti del CYP3A (ad esempio ritonavir, cobicistat) si raccomanda di prestare attenzione e di monitorare adeguatamente l'uso di tali medicinali.

Interazioni farmacodinamiche

Correlate a formoterolo

Non devono essere utilizzati i beta-bloccanti non cardioselettivi (compresi i colliri) nei pazienti trattati con formoterolo inalatorio. Se vengono somministrati per motivi impellenti, l'effetto di formoterolo verrà ridotto o annullato.

L'uso concomitante di altri medicinali beta-adrenergici può avere effetti additivi; pertanto, è necessaria cautela quando altri medicinali beta-adrenergici sono prescritti in concomitanza con formoterolo.

Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, antistaminici, inibitori delle monoaminossidasi, antidepressivi triciclici e fenotiazine può prolungare l'intervallo QT e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcol possono alterare la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta2-agonisti.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminossidasi, inclusi medicinali con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, può accelerare le reazioni ipertensive.

C'è un elevato rischio di aritmie in pazienti sottoposti simultaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.

Il trattamento concomitante con derivati xantini, steroidi o diuretici può potenziare un possibile effetto ipokaliemico dei beta2-agonisti (vedere paragrafo 4.4). L'ipokaliemia può aumentare la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici.

Correlate a glicopirronio

La co-somministrazione a lungo termine di Trimbow con altri medicinali contenenti anticolinergici non è stata studiata e pertanto non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi è né esperienza né evidenza di problemi di sicurezza con l'uso del propellente norflurano (HFA134a) durante la gravidanza o l'allattamento negli esseri umani. Tuttavia, gli studi sugli effetti di HFA134a sulla funzione riproduttiva e lo sviluppo embrio-fetale negli animali non hanno evidenziato effetti avversi clinicamente rilevanti.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Trimbow in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). È noto che i glucocorticoidi hanno effetti nelle fasi precoci della gravidanza, mentre i beta2-agonisti come formoterolo hanno effetti tocolitici. Pertanto, a scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Trimbow durante la gravidanza e il travaglio.

Trimbow deve essere usato durante la gravidanza soltanto se i benefici attesi per la paziente superano il potenziale rischio per il feto. I lattanti e i neonati delle donne che ricevono dosi considerevoli devono essere tenuti sotto osservazione in merito alla soppressione surrenalica.

Allattamento

Non esistono dati clinici rilevanti sull'uso di Trimbow durante l'allattamento negli esseri umani.

I glucocorticoidi sono escreti nel latte materno. È ragionevole presumere che anche beclometasone dipropionato e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Non è noto se formoterolo o glicopirronio (e i loro metaboliti) siano escreti nel latte materno, ma sono stati riscontrati nel latte di animali in allattamento. Gli anticolinergici come glicopirronio potrebbero inibire la lattazione.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Trimbow tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Con Trimbow non sono stati condotti studi specifici relativi alla sicurezza per la fertilità umana. Gli studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Trimbow non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente in pazienti affetti da BPCO o asma sono, rispettivamente, disfonia (0,3% e 1,5%) e candidiasi orale (0,8% e 0,3%), che sono normalmente associate ai corticosteroidi inalatori, spasmi muscolari (0,4% e 0,2%) attribuibili al beta2-agonista a lunga durata d'azione, e bocca secca (0,4% e 0,5%), un tipico effetto anticolinergico.

Nei pazienti asmatici, le reazioni avverse tendono a concentrarsi nei primi 3 mesi successivi all'inizio della terapia e diventano meno frequenti con l'uso a lungo termine (dopo 6 mesi di trattamento).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono riportate le reazioni avverse associate a beclometasone dipropionato/formoterolo/glicopirronio verificatesi durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing, e le reazioni avverse riferite per i singoli componenti in commercio, elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e in ordine di frequenza.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Polmonite (in pazienti con BPCO), faringite, candidiasi orale, infezione delle vie urinarie ¹ , rinofaringite ¹	Comune
	Influenza ¹ , infezione micotica della bocca, candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, (oro)faringite micotica, sinusite ¹ , rinite ¹ , gastroenterite ¹ , candidiasi vulvovaginale ¹	Non comune
	Infezione micotica delle vie respiratorie inferiori	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Granulocitopenia ¹	Non comune
	Trombocitopenia ¹	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Dermatite allergica ¹	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità comprendenti eritema, edema delle labbra, edema della faccia, edema oculare e edema della faringe	Raro
Patologie endocrine	Soppressione surrenalica ¹	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia, iperglicemia	Non comune
	Appetito ridotto	Raro
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza ¹	Non comune
	Iperattività psicomotoria ¹ , disturbo del sonno ¹ , ansia, depressione ¹ , aggressione ¹ , comportamento anormale (prevalentemente nei bambini) ¹	Frequenza non nota
	Insonnia	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Tremore, capogiro, disgeusia ¹ , ipoestesia ¹	Non comune
	Ipersonnia	Raro
Patologie dell'occhio	Visione, offuscata ¹ (vedere anche il paragrafo 4.4)	Frequenza non nota
	Glaucoma ¹ , cataratta ¹	Molto raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otosalpingite ¹	Non comune
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale, QT dell'elettrocardiogramma prolungato, tachicardia, tachiaritmia ¹ , palpitazioni	Non comune
	Angina pectoris (stabile ¹ e instabile), extrasistoli (ventricolari ¹ e sopraventricolari), ritmo nodale, bradicardia sinusale	Raro
Patologie vascolari	Iperemia ¹ , rossore ¹ , ipertensione	Non comune
	Stravaso di sangue	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia	Comune
	Crisi asmatica ¹ , tosse, tosse produttiva ¹ , irritazione della gola, epistassi ¹ , eritema della faringe	Non comune
	Broncospasmo paradossale ¹ , esacerbazione dell'asma, dolore orofaringeo, infiammazione faringea, gola secca	Raro
	Dispnea ¹	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea ¹ , bocca secca, disfagia ¹ , nausea, dispepsia ¹ , sensazione di bruciore alle labbra ¹ , carie dentaria ¹ , stomatite (aftosa)	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ¹ , orticaria, prurito, iperidrosi ¹	Non comune
	Angioedema ¹	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, mialgia, dolore agli arti ¹ , dolore toracico muscoloscheletrico ¹	Non comune
	Ritardo della crescita ¹	Molto raro
Patologie renali e urinarie	Disuria, ritenzione urinaria, nefrite ¹	Raro

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ¹	Non comune
	Astenia	Raro
	Edema periferico ¹	Molto raro
Esami diagnostici	Proteina C-reattiva aumentata ¹ , conta delle piastrine aumentata ¹ , acidi grassi liberi aumentati ¹ , insulina ematica aumentata ¹ , corpi chetonici ematici aumentati ¹ , cortisolo diminuito ¹	Non comune
	Pressione arteriosa aumentata ¹ , pressione arteriosa ridotta ¹	Raro
	Densità ossea ridotta ¹	Molto raro

¹ Reazioni avverse segnalate nell'RCP di almeno uno dei singoli componenti, ma non osservate come reazioni avverse nello sviluppo clinico di Trimbow

Tra le reazioni avverse osservate, le seguenti sono tipicamente associate a:

Beclometasone dipropionato

Polmonite, infezioni micotiche orali, infezione micotica delle vie respiratorie inferiori, disfonia, irritazione della gola, iperglicemia, disturbi psichiatrici, cortisolo diminuito, visione offuscata.

Formoterolo

Ipokaliemia, iperglicemia, tremore, palpitazioni, spasmi muscolari, QT dell'elettrocardiogramma prolungato, pressione arteriosa aumentata, pressione arteriosa ridotta, fibrillazione atriale, tachicardia, tachiaritmia, angina pectoris (stabile e instabile), extrasistoli ventricolari, ritmo nodale.

Glicopirronio

Glaucoma, fibrillazione atriale, tachicardia, palpitazioni, bocca secca, carie dentaria, disuria, ritenzione urinaria, infezione delle vie urinarie.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di Trimbow può indurre segni e sintomi dovuti alle azioni farmacologiche dei singoli componenti, compresi quelli osservati in caso di sovradosaggio di altri beta2-agonisti o anticolinergici, e compatibili con i noti effetti di classe dei corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.4). In caso di sovradosaggio, i sintomi del paziente devono essere trattati con misure di supporto e, se necessario, con un monitoraggio adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le malattie ostruttive delle vie aeree, adrenergici in combinazione con anticolinergici, incluse le combinazioni triple con corticosteroidi. Codice ATC: R03AL09.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Trimbow contiene beclometasone dipropionato, formoterolo e glicopirronio (BDP/FF/G) in una formulazione in soluzione da cui deriva un aerosol con particelle extrafini con un diametro aerodinamico mediano di massa (*mass median aerodynamic diameter*, MMAD) medio di circa 1,1 micrometri e codeposizione dei tre componenti. Le particelle aerosol di Trimbow sono in media molto più piccole delle particelle erogate con formulazioni non extrafini. Per beclometasone dipropionato, ciò determina un effetto più marcato rispetto a quello delle formulazioni con distribuzione non extrafine delle dimensioni delle particelle (100 microgrammi di beclometasone dipropionato extrafine in Trimbow equivalgono a 250 microgrammi di beclometasone dipropionato in formulazione non extrafine).

Beclometasone dipropionato

Beclometasone dipropionato somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di attività antiinfiammatoria tipica dei glucocorticoidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiamente usati per sopprimere l'infiammazione nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree. La loro azione è mediata dal legame ai recettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente aumento della trascrizione di geni codificanti proteine antinfiammatorie.

Formoterolo

Formoterolo è un agonista selettivo beta-2-adrenergico che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale in pazienti con ostruzioni reversibili delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge rapidamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalazione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose.

Glicopirronio

Glicopirronio è un antagonista ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore muscarinico (anticolinergico) usato per via inalatoria come trattamento broncodilatatore. Glicopirronio agisce tramite il blocco dell'azione broncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari lisce delle vie aeree, e quindi dilata le vie aeree. Glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta affinità dei recettori muscarinici, con selettività maggiore di oltre 4 volte nei confronti dei recettori M3 umani rispetto al recettore M2 umano, come è stato dimostrato.

Efficacia e sicurezza clinica

BPCO

Il programma di sviluppo clinico di fase III nella BPCO è stato condotto con BDP/FF/G 87/5/9 e comprendeva due studi di 52 settimane con controllo attivo. Nello studio TRILOGY, BDP/FF/G è stato confrontato con una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo 100/6 microgrammi, due inalazioni due volte al giorno (1.368 pazienti randomizzati). Nello studio TRINITY, BDP/FF/G è stato confrontato con tiotropio 18 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno; inoltre, gli effetti sono stati valutati rispetto a una tripla associazione estemporanea composta da una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo 100/6 microgrammi (corrispondente a una dose erogata di 84,6/5,0 microgrammi), due inalazioni due volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno (2.691 pazienti randomizzati). Entrambi gli studi sono stati condotti in pazienti con diagnosi clinica di BPCO e con limitazione del flusso respiratorio da severa a molto severa (volume espiratorio massimo in 1 secondo (FEV₁) inferiore al 50% del previsto), che presentavano sintomi classificati con un punteggio pari o superiore a 10 nel test di valutazione della BPCO (*COPD Assessment Test*, CAT) e almeno una esacerbazione della BPCO nell'anno precedente. I due studi comprendevano un 20% circa di pazienti che utilizzavano il distanziatore AeroChamber Plus.

Inoltre, sono stati condotti due studi di fase IIIb per corroborare l'efficacia e la sicurezza clinica di BDP/FF/G. TRISTAR è stato uno studio di 26 settimane, con controllo attivo, in aperto, volto a confrontare BDP/FF/G con un'associazione estemporanea composta da una associazione fissa di fluticasone/vilanterolo 92/22 microgrammi polvere per inalazione, una inalazione una volta al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno.

(1.157 pazienti randomizzati). TRIBUTE è stato uno studio di 52 settimane, con controllo attivo, volto a confrontare BDP/FF/G con una associazione fissa di indacaterolo/glicopirronio 85/43 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno (1.532 pazienti randomizzati). Entrambi gli studi sono stati condotti in una popolazione di pazienti con BPCO simile a quelle degli studi TRILOGY e TRINITY.

Riduzione delle esacerbazioni della BPCO

In confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo, BDP/FF/G ha ridotto del 23% la percentuale di esacerbazioni moderate o severe nelle 52 settimane (percentuale: 0,41 contro 0,53 eventi per paziente/anno; $p = 0,005$). In confronto a tiotropio, BDP/FF/G ha ridotto del 20% la percentuale di esacerbazioni moderate o severe nelle 52 settimane (percentuale: 0,46 contro 0,57 eventi per paziente/anno; $p = 0,003$). In confronto a una associazione fissa di indacaterolo e glicopirronio, BDP/FF/G ha ridotto del 15% la percentuale di esacerbazioni moderate o severe nelle 52 settimane (percentuale: 0,50 contro 0,59 eventi per paziente/anno; $p = 0,043$). In confronto a tiotropio, BDP/FF/G ha anche ridotto del 32% la percentuale di esacerbazioni severe (escludendo cioè le esacerbazioni moderate) (percentuale: 0,067 contro 0,098 eventi per paziente/anno; $p = 0,017$). Non sono state osservate differenze nel confronto tra BDP/FF/G e la tripla associazione estemporanea composta da una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo più tiotropio (percentuale di esacerbazioni moderate o severe: 0,46 contro 0,45 eventi per paziente/anno). Inoltre, sia in confronto ad una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo, sia in confronto a tiotropio, BDP/FF/G ha prolungato in misura significativa il tempo alla prima esacerbazione (rapporto di rischio, rispettivamente, di 0,80 e 0,84; $p =$ rispettivamente 0,020 e 0,015), senza differenze tra BDP/FF/G e la tripla associazione estemporanea composta da una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo più tiotropio (rapporto di rischio 1,06).

Effetti sulla funzione polmonare

FEV₁ pre-dose

In confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo, BDP/FF/G ha migliorato il FEV₁ pre-dose di 81 mL dopo 26 settimane di trattamento e di 63 mL dopo 52 settimane di trattamento. In confronto a tiotropio, BDP/FF/G ha migliorato il FEV₁ pre-dose di 51 mL dopo 26 settimane di trattamento e di 61 mL dopo 52 settimane di trattamento. Questi miglioramenti erano statisticamente significativi ($p < 0,001$). In confronto a una associazione fissa di indacaterolo e glicopirronio, BDP/FF/G ha migliorato il FEV₁ medio pre-dose di 22 mL ($p = 0,018$) nel periodo di trattamento di 52 settimane. Miglioramenti simili, sebbene statisticamente non significativi, sono stati osservati alle settimane 26 e 52.

Non sono state osservate differenze nel confronto tra BDP/FF/G e la tripla associazione estemporanea composta da una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo più tiotropio (differenza di 3 mL del FEV₁ pre-dose dopo 52 settimane di trattamento).

FEV₁ 2 ore post-dose

In confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo, BDP/FF/G ha migliorato in misura significativa il FEV₁ 2 ore post-dose: di 117 mL dopo 26 settimane di trattamento e di 103 mL dopo 52 settimane di trattamento ($p < 0,001$). Questo endpoint è stato determinato soltanto nello studio TRILOGY.

Capacità inspiratoria (Inspiratory Capacity, IC)

In confronto a tiotropio, BDP/FF/G ha migliorato la IC in misura significativa, rispettivamente di 39 mL ($p = 0,025$) e 60 mL ($p = 0,001$) dopo 26 e 52 settimane di trattamento. Effetti simili sono stati osservati nel confronto tra BDP/FF/G e la tripla associazione estemporanea. Questo endpoint è stato determinato soltanto nello studio TRINITY.

Effetti sui sintomi

BDP/FF/G ha migliorato in misura significativa la dispnea (misurata tramite il punteggio focale nel *Transition Dyspnoea Index* – TDI) dopo 26 settimane di trattamento rispetto al basale (di 1,71 unità; $p < 0,001$), ma la differenza media aggiustata rispetto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo non era statisticamente significativa (0,21 unità; $p = 0,160$). Un'analisi sui

“responder” ha mostrato che una percentuale significativamente maggiore di pazienti presentava un miglioramento clinicamente significativo (punteggio focale superiore o pari a 1) dopo 26 settimane con BDP/FF/G in confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo (57,4% contro 51,8%; $p = 0,027$). Il TDI è stato determinato soltanto nello studio TRILOGY. Inoltre, BDP/FF/G era superiore in misura statisticamente significativa in confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo, in confronto a tiotropio e in confronto a una associazione fissa di indacaterolo e glicopirronio in termini di miglioramento della qualità di vita (misurata tramite il punteggio totale nel *Saint George Respiratory Questionnaire* – SGRQ). Non sono state osservate differenze nel confronto tra BDP/FF/G e la tripla associazione estemporanea composta da una associazione fissa di fluticasone e vilanterolo più tiotropio. Un’analisi sui “responder” ha mostrato che una percentuale significativamente maggiore di pazienti presentava un miglioramento clinicamente significativo (riduzione rispetto al basale superiore o pari a 4) dopo 26 settimane e 52 settimane con BDP/FF/G in confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo e in confronto a tiotropio.

Asma

Il programma di sviluppo clinico di fase III nell’asma comprendeva due studi randomizzati in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 52 settimane, uno condotto con il dosaggio medio di ICS (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN) e l’altro con il dosaggio elevato di ICS (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Entrambi gli studi sono stati condotti in pazienti adulti con diagnosi clinica di asma non controllata nonostante una duplice terapia di mantenimento con una dose media (TRIMARAN) o elevata (TRIGGER) di un’associazione di un ICS/LABA (punteggio ACQ-7 $\geq 1,5$). Per essere idonei, i pazienti dovevano avere manifestato almeno un’esacerbazione dell’asma che avesse richiesto il trattamento con corticosteroidi sistemici, una visita al pronto soccorso oppure il ricovero ospedaliero nell’anno precedente.

Lo studio TRIMARAN ha messo a confronto BDP/FF/G 87/5/9, due dosi due volte al giorno (N=579), con una associazione fissa di beclometasone dipropionato (BDP) e formoterolo (FF) 100/6 microgrammi (dose erogata: 84,6/5,0), due dosi due volte al giorno (N=576). Lo studio TRIGGER ha messo a confronto BDP/FF/G 172/5/9, due dosi due volte al giorno (N=573), con una associazione fissa di BDP e FF 200/6 microgrammi (dose erogata: 177,7/5,1) due dosi due volte al giorno (N=576), in monoterapia oppure in aggiunta a tiotropio 2,5 microgrammi, due dosi una volta al giorno (N=288), all’interno di un braccio in aperto trattato con una tripla associazione estemporanea.

Obiettivo primario dei due studi era dimostrare la superiorità di BDP/FF/G 87/5/9 oppure BDP/FF/G 172/5/9 (due inalazioni due volte al giorno) rispetto alla corrispondente terapia di associazione con duplice associazione fissa (ICS/LABA a dose media o elevata) in termini di endpoint co-primari (variazione rispetto al basale del FEV₁ pre-dose in Settimana 26 e tasso di esacerbazioni moderate e severe nell’arco di 52 settimane).

Lo studio TRIGGER non aveva una potenza statistica sufficiente per un confronto di efficacia tra BDP/FF/G 172/5/9 e BDP/FF + tiotropio 2,5 microgrammi. I risultati descrittivi sono riportati nella Tabella 1.

L’età mediana dei pazienti arruolati nei due studi principali era di 54 anni. La percentuale di pazienti con età pari o superiore ai 65 anni era inferiore al 20%, e le donne rappresentavano all’incirca il 60% dei pazienti. Nel corso dello studio, il 16% (TRIMARAN) e il 23% (TRIGGER) circa di pazienti ha utilizzato il distanziatore AeroChamber Plus.

Riduzione delle esacerbazioni dell’asma

Nello studio TRIMARAN, BDP/FF/G 87/5/9 ha ridotto in misura significativa la percentuale di esacerbazioni moderate/severe in confronto alla associazione fissa di BDP/FF (rapporto fra i tassi corretto: 0,846, IC al 95% [0,725; 0,987]).

Nello studio TRIGGER, BDP/FF/G 172/5/9 ha inoltre ridotto in misura maggiore la percentuale di esacerbazioni moderate/severe in confronto alla associazione fissa di BDP/FF 200/6 microgrammi, ma questo effetto non ha raggiunto la significatività statistica (rapporto fra i tassi corretto: 0,880, IC al 95% [0,751; 1,030], $p = 0,11$). Alla luce della gerarchia dei test, tutti gli endpoint di efficacia relativi allo studio TRIGGER e l'analisi predefinita delle esacerbazioni severe (dati aggregati per entrambi gli studi, TRIMARAN e TRIGGER) hanno prodotto unicamente p-value nominali (Tabella 1).

I dati degli studi TRIMARAN e TRIGGER suggeriscono un prolungamento del tempo alla prima esacerbazione moderata/severa (endpoint secondario) nel braccio trattato con la tripla associazione rispetto al braccio corrispondente trattato con la duplice associazione.

Effetti sulla funzione polmonare

In entrambi gli studi, BDP/FF/G 87/5/9 e BDP/FF/G 172/5/9 hanno migliorato i parametri di funzione polmonare di FEV₁ pre-dose (endpoint co-primario), picco FEV_{1(0-3h)}, e picco di flusso espiratorio al mattino (endpoint secondari chiave), in confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo 100/6 microgrammi e 200/6 microgrammi, rispettivamente, dopo 26 settimane di trattamento. Tutti i miglioramenti erano statisticamente significativi (vedere Tabella 1).

Tabella 1 - Risultati degli endpoint primari e secondari

Studio	TRIMARAN	TRIGGER	
Confronto di interesse	BDP/FF/G 87/5/9 (N=579)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573)
N = pazienti randomizzati per braccio di trattamento	vs BDP/FF¹ 84,6/5 N=576)	vs BDP/FF¹ 177,7/5,1 (N=576)	vs BDP/FF¹ 177,7/5,1 + tiotropio 2,5² (N=288)
Endpoint primari			
<i>FEV₁ pre-dose dopo 26 settimane (endpoint co-primario)</i>			
Differenza fra i trattamenti	+57 mL	+73 mL	-45 mL
p-value	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
<i>Esacerbazioni moderate/severe nel corso di 52 settimane (endpoint co-primario)</i>			
Tasso corretto per paziente/anno	1,83 vs 2,16	1,73 vs 1,96	1,73 vs 1,63
Variazione del tasso	-15,4%	-12,0%	+7,0%
p-value	p = 0,033	p = 0,110 (n.s.)	p = 0,502*

Studio	TRIMARAN	TRIGGER	
Confronto di interesse N = pazienti randomizzati per braccio di trattamento	BDP/FF/G 87/5/9 (N=579) vs BDP/FF¹ 84,6/5 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) vs BDP/FF¹ 177,7/5,1 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) vs BDP/FF¹ 177,7/5,1 + tiotropio 2,5² (N=288)
<i>Endpoint secondari e endpoint secondari chiave</i>			
<i>Picco FEV_{1(0-3h)} dopo 26 settimane (endpoint secondario chiave)</i>			
Differenza fra i trattamenti	+84 mL	+105 mL	-33 mL
p-value	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
<i>Picco di flusso espiratorio (PEF) al mattino nel corso di 26 settimane (endpoint secondario chiave)</i>			
Differenza fra i trattamenti	+8 L/min	+8 L/min	-0,2 L/min
p-value	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
<i>Tasso di esacerbazioni severe nel corso di 52 settimane, analisi aggregate (endpoint secondario chiave)</i>			
Tasso corretto per paziente/anno	0,24 vs 0,31		n.a.
Variazione del tasso	-23,0%		
p-value	p = 0,008*		
<i>Tempo alla prima esacerbazione moderata/severa nel corso di 52 settimane (endpoint secondario)</i>			
Hazard ratio	0,84	0,80	1,03
p-value	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
<i>Tempo alla prima esacerbazione severa nel corso di 52 settimane, analisi aggregata (endpoint secondario)</i>			
Hazard ratio	0,79		n.a.
p-value	p = 0,011*		

Gli endpoint co-primari (FEV₁ pre-dose in Settimana 26 e tasso di esacerbazioni moderate e severe nel corso di 52 settimane) e gli endpoint secondari chiave (picco FEV_{1(0-3h)} in Settimana 26, PEF al mattino nel corso di 26 settimane e tasso di esacerbazioni severe [analisi aggregata dei dati degli studi TRIMARAN e TRIGGER] nel corso di 52 settimane) rientravano nel contesto della strategia di riduzione e di closed testing di conferma, pertanto erano controllati per molteplicità.

Poiché il test di superiorità di uno degli endpoint co-primari dello studio TRIGGER non ha raggiunto la significatività statistica, i risultati riferiti agli endpoint di efficacia dello studio TRIGGER e al tasso di esacerbazioni gravi (analisi aggregata) hanno prodotto p-value nominali e sono riportati come dati descrittivi.

Poiché lo studio TRIGGER non aveva una potenza statistica sufficiente per un confronto di efficacia tra BDP/FF/G 172/5/9 e BDP/FF 177,7/5,1 più tiotropio 2,5, non è chiaro se le differenze osservate siano effettive o se siano un risultato casuale.

n.a. = non applicabile

n.s. = non statisticamente significativo

¹ = associazione fissa di beclometasone dipropionato (BDP) più formoterolo fumarato (FF)

² = gruppo in aperto trattato con associazione estemporanea

* = p-value nominali

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trimbow in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la BPCO.

La sicurezza e l'efficacia di Trimbow nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni con asma non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Trimbow - associazione fissa

L'esposizione sistemica a beclometasone dipropionato, formoterolo e glicopirronio è stata analizzata in uno studio di farmacocinetica condotto in soggetti sani. Nello studio sono stati confrontati i dati ottenuti dopo trattamento con una dose singola di Trimbow (4 inalazioni di 100/6/25 microgrammi, una formulazione non in commercio contenente il doppio del dosaggio approvato di glicopirronio) o una dose singola della associazione estemporanea di beclometasone dipropionato/formoterolo (4 inalazioni di 100/6 microgrammi) più glicopirronio (4 inalazioni di 25 microgrammi). La massima concentrazione plasmatica e l'esposizione sistemica del principale metabolita attivo di beclometasone dipropionato (beclometasone 17-monopropionato) e di formoterolo erano simili dopo somministrazione della associazione fissa o estemporanea. Per glicopirronio, la massima concentrazione plasmatica era simile dopo somministrazione della associazione fissa o estemporanea, mentre l'esposizione sistemica era leggermente maggiore dopo somministrazione di Trimbow rispetto alla associazione estemporanea. In questo studio sono state valutate anche le potenziali interazioni farmacocinetiche tra i componenti attivi di Trimbow confrontando i dati farmacocinetici ottenuti dopo una dose singola della associazione estemporanea o dopo una dose singola dei singoli componenti beclometasone dipropionato/formoterolo o glicopirronio. Non vi sono state evidenze chiare di interazioni farmacocinetiche, ma con l'associazione estemporanea sono stati osservati livelli di formoterolo e glicopirronio leggermente e temporaneamente maggiori immediatamente dopo la somministrazione rispetto ai singoli componenti. Notare che il singolo componente glicopirronio formulato come inalatore predosato pressurizzato, utilizzata negli studi di farmacocinetica, non è disponibile sul mercato.

La proporzionalità alla dose dell'esposizione sistemica e polmonare a beclometasone dipropionato è stata analizzata in uno studio di farmacocinetica condotto in soggetti sani con formulazioni di Trimbow non in commercio, contenenti il doppio del dosaggio approvato di glicopirronio (somministrato come dose preimpostata). Nello studio sono stati confrontati i dati ottenuti dopo trattamento con una dose singola (4 inalazioni) di Trimbow 200/6/25 microgrammi o una dose singola (4 inalazioni) di Trimbow 100/6/25 microgrammi (entrambe formulazioni non in commercio contenenti il doppio del dosaggio approvato di glicopirronio). Il trattamento con Trimbow 200/6/25 microgrammi ha determinato un'esposizione sistemica e polmonare a beclometasone dipropionato e al suo principale metabolita attivo (beclometasone 17-monopropionato) due volte superiore rispetto a Trimbow 100/6/25 microgrammi, un risultato coerente con i diversi dosaggi delle due formulazioni. L'esposizione sistemica e polmonare a glicopirronio e formoterolo dopo i due trattamenti è risultata simile, sebbene sia stata osservata un'elevata variabilità in termini di C_{max} per glicopirronio bromuro.

Il confronto tra gli studi ha mostrato che la farmacocinetica di beclometasone 17-monopropionato, formoterolo e glicopirronio è simile nei pazienti affetti da BPCO, nei pazienti affetti da asma e nei soggetti sani.

Effetti di un distanziatore

Nei pazienti con BPCO, l'uso di Trimbow con il distanziatore AeroChamber Plus ha aumentato il rilascio di beclometasone 17-monopropionato, formoterolo e glicopirronio nei polmoni (aumento della massima concentrazione plasmatica rispettivamente del 15%, 58% e 60%). L'esposizione sistemica totale (misurata tramite l' AUC_{0-t}) era leggermente ridotta per beclometasone 17-monopropionato (del 37%) e formoterolo (del 24%), mentre era aumentata per glicopirronio (del 45%). Vedere anche paragrafo 4.2.

Effetti della compromissione renale

L'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) al beclometasone dipropionato, al suo metabolita beclometasone 17-monopropionato e a formoterolo non è risultata alterata in caso di compromissione renale da lieve a severa. Per glicopirronio non sono state osservate alterazioni nei soggetti con compromissione renale lieve e moderata. Tuttavia, è stato osservato un aumento fino a 2,5 volte dell'esposizione sistemica totale nei soggetti con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare inferiore a

30 mL/min/1,73 m²), dovuto a una riduzione significativa della quantità escreta nelle urine (riduzione del 90% circa della clearance renale di glicopirronio). Le simulazioni effettuate con un modello farmacocinetico hanno mostrato che, anche quando le covariate avevano valori estremi (peso corporeo inferiore a 40 kg e contemporaneamente velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 27 mL/min/1,73 m²), l'esposizione ai principi attivi di Trimbrow rimane approssimativamente 2,5 volte superiore rispetto all'esposizione in un paziente tipico con valori mediani delle covariate.

Beclometasone dipropionato

Beclometasone dipropionato è un profarmaco a bassa affinità di legame con il recettore dei glucocorticoidi e viene idrolizzato da enzimi esterasici al metabolita attivo beclometasone 17-monopropionato, dotato di una maggiore attività antinfiammatoria topica rispetto al profarmaco beclometasone dipropionato.

Assorbimento, distribuzione e biotrasformazione

Beclometasone dipropionato inalatorio è rapidamente assorbito dai polmoni; prima dell'assorbimento, viene ampiamente convertito in beclometasone 17-monopropionato da parte di enzimi esterasici presenti nella maggior parte dei tessuti. La disponibilità sistemica del metabolita attivo deriva dall'assorbimento polmonare (36%) e da quello gastrointestinale della dose ingerita. La biodisponibilità di beclometasone dipropionato ingerito è trascurabile; tuttavia, la conversione presistemica in beclometasone 17-monopropionato fa sì che il 41% della dose sia assorbito sotto forma di metabolita attivo. Vi è un incremento pressoché lineare dell'esposizione sistemica con l'aumento della dose inalata. La biodisponibilità assoluta dopo inalazione è, rispettivamente, del 2% e 62% circa della dose nominale per beclometasone dipropionato immodificato e beclometasone 17-monopropionato. Dopo somministrazione endovenosa, la disposizione di beclometasone dipropionato e del metabolita attivo è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (rispettivamente 150 e 120 L/h), con un basso volume di distribuzione allo stato stazionario per beclometasone dipropionato (20 L) e una più ampia distribuzione tissutale per il metabolita attivo (424 L). Il legame con le proteine plasmatiche è moderatamente elevato.

Eliminazione

L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione di beclometasone dipropionato e avviene prevalentemente sotto forma di metaboliti polari. L'escrezione renale di beclometasone dipropionato e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'emivita di eliminazione terminale è, rispettivamente, di 0,5 ore e 2,7 ore per beclometasone dipropionato e beclometasone 17-monopropionato.

Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica di beclometasone dipropionato in pazienti con compromissione epatica non è stata studiata ma, dal momento che beclometasone dipropionato è metabolizzato molto rapidamente dagli enzimi esterasici presenti nel liquido intestinale, nel siero, nei polmoni e nel fegato, con formazione dei prodotti più polari quali beclometasone 21-monopropionato, beclometasone 17-monopropionato e beclometasone, non si ritiene che la compromissione epatica modifichi la farmacocinetica e il profilo di sicurezza di beclometasone dipropionato.

Formoterolo

Assorbimento e distribuzione

Dopo inalazione, formoterolo è assorbito sia attraverso i polmoni, sia attraverso il tratto gastrointestinale. La frazione della dose inalata che viene ingerita dopo somministrazione con un inalatore predosato può essere compresa tra il 60% e il 90%. Almeno il 65% della frazione ingerita è assorbito attraverso il tratto gastrointestinale. Il picco della concentrazione plasmatica della sostanza attiva immodificata è raggiunto entro 0,5-1 ora dopo somministrazione orale. Il legame di formoterolo con le proteine plasmatiche è del 61-64% e il 34% è legato all'albumina. Non è stata osservata una saturazione del legame nell'intervallo di concentrazione raggiunto con dosi terapeutiche. L'emivita di eliminazione misurata dopo somministrazione orale è di 2-3 ore. L'assorbimento di formoterolo è lineare dopo l'inalazione di dosi da 12 a 96 microgrammi di formoterolo.

Biotrasformazione

Formoterolo è ampiamente metabolizzato e la via metabolica principale prevede la coniugazione diretta in corrispondenza del gruppo fenolico idrossilico. Il coniugato con acido glucuronico è inattivo. La seconda via metabolica principale prevede la O-demetilazione seguita da coniugazione in corrispondenza del gruppo fenolico 2'-idrossilico. Gli isoenzimi CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 del citocromo P450 sono coinvolti nella O-demetilazione di formoterolo. Il fegato sembra essere la sede metabolica principale. Formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 a concentrazioni rilevanti dal punto vista terapeutico.

Eliminazione

L'escrezione urinaria cumulativa di formoterolo dopo inalazione singola con un inalatore a polvere secca è aumentata in modo lineare con dosi da 12 a 96 microgrammi. In media, rispettivamente l'8% e il 25% della dose è stato escreto sotto forma di formoterolo immodificato e totale. In base alle concentrazioni plasmatiche misurate dopo inalazione di una dose singola di 120 microgrammi da parte di 12 soggetti sani, l'emivita di eliminazione terminale media è stata di 10 ore. Gli enantiomeri (R,R) e (S,S) costituivano, rispettivamente, il 40% e il 60% circa del principio attivo immodificato escreto nelle urine. La percentuale relativa dei due enantiomeri è rimasta costante nell'intervallo di dose studiato e non vi è stata alcuna evidenza di un accumulo relativo di un enantiomero rispetto all'altro dopo somministrazioni ripetute. Dopo somministrazione orale (40-80 microgrammi), il 6%-10% della dose è stato recuperato nelle urine di soggetti sani sotto forma di sostanza attiva immodificata; fino all'8% della dose è stato recuperato sotto forma di glucuronide. Un totale del 67% di una dose orale di formoterolo è escreto nelle urine (prevalentemente sotto forma di metaboliti) e la parte rimanente è escreta nelle feci. La clearance renale di formoterolo è di 150 mL/min.

Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica di formoterolo non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica; tuttavia, poiché formoterolo è eliminato prevalentemente tramite metabolismo epatico, si prevede un aumento dell'esposizione nei pazienti con compromissione epatica severa.

Glicopirronio

Assorbimento e distribuzione

Glicopirronio ha una struttura ad ammonio quaternario che ne limita il passaggio attraverso le membrane biologiche e determina un assorbimento gastrointestinale lento, variabile e incompleto. Dopo inalazione di glicopirronio, la biodisponibilità polmonare è stata del 10,5% (con ingestione di carbone vegetale attivo) mentre la biodisponibilità assoluta è stata del 12,8% (senza ingestione di carbone vegetale attivo): questo conferma il limitato assorbimento gastrointestinale e indica che più dell'80% dell'esposizione sistemica a glicopirronio è dovuto all'assorbimento polmonare. Dopo inalazione ripetuta, due volte al giorno, di dosi comprese tra 12,5 e 50 microgrammi tramite inalatore predosato pressurizzato da parte di pazienti affetti da BPCO, glicopirronio ha presentato una farmacocinetica lineare con scarso accumulo sistemico allo stato stazionario (rapporto di accumulo mediano 2,2-2,5).

Il volume di distribuzione apparente (V_z) di glicopirronio inalatorio era aumentato in confronto all'infusione endovenosa (6.420 L contro 323 L), il che rispecchia l'eliminazione più lenta dopo inalazione.

Biotrasformazione

Il pattern metabolico di glicopirronio *in vitro* (microsomi epatici ed epatociti umani, di cane, ratto, topo e coniglio) era simile nelle varie specie e la reazione metabolica principale era l'idrossilazione in corrispondenza dell'anello fenile o ciclopentile. È stato mostrato che il CYP2D6 è l'unico enzima responsabile del metabolismo di glicopirronio.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione media di glicopirronio in volontari sani era di circa 6 ore dopo iniezione endovenosa, mentre dopo inalazione in pazienti affetti da BPCO era compresa tra 5 e 12 ore allo stato stazionario. Dopo una singola iniezione endovenosa di glicopirronio, il 40% della dose è stato escreto nelle urine entro 24 ore. Nei pazienti con BPCO che ricevevano somministrazioni ripetute due volte al

giorno di glicopirronio inalatorio, la frazione di dose escreta nelle urine era compresa tra il 13,0% e il 14,5% allo stato stazionario. La clearance renale media era simile nell'intervallo delle dosi analizzate e dopo inalazione singola e ripetuta (intervallo 281-396 mL/min).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sicurezza farmacologica

In uno studio di inalazione con telemetria nel cane, il sistema cardiovascolare ha rappresentato il sistema bersaglio principale per gli effetti acuti di Trimbow (aumento della frequenza cardiaca, riduzione della pressione arteriosa, alterazioni dell'ECG a dosi elevate), effetti probabilmente associati soprattutto all'attività beta2-adrenergica di formoterolo e all'attività antimuscarinica di glicopirronio. Non ci sono state evidenze di effetti sovradditivi della associazione tripla in confronto ai singoli componenti.

Tossicità a dosi ripetute

In studi di inalazione a dosi ripetute condotti con Trimbow nel ratto e nel cane per una durata massima di 13 settimane, le alterazioni principali erano associate a effetti sul sistema immunitario (probabilmente dovuti agli effetti corticosteroidi sistemici di beclometasone dipropionato e del suo metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato) e sul sistema cardiovascolare (probabilmente dovuti all'attività beta2-adrenergica di formoterolo e all'attività antimuscarinica di glicopirronio). Il profilo tossicologico della associazione tripla rispecchiava quello dei singoli componenti attivi, senza un aumento rilevante della tossicità e senza riscontri inattesi.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Beclometasone dipropionato/beclometasone-17-monopropionato sono stati considerati responsabili di effetti di tossicità della riproduzione nel ratto, come riduzione della percentuale di concepimenti, dell'indice di fertilità, dei parametri dello sviluppo embrionale precoce (perdita dell'impianto), del ritardo dell'ossificazione e di un'aumentata incidenza di alterazioni viscerali; gli effetti tocolitici e antimuscarinici attribuiti all'attività beta2-adrenergica di formoterolo e all'attività antimuscarinica di glicopirronio riguardavano ratti in gravidanza nelle fasi tardive della gestazione e/o nelle fasi precoci dell'allattamento, con conseguente perdita della prole.

Genotossicità

La genotossicità di Trimbow non è stata determinata, ma i singoli componenti attivi non presentavano attività genotossica nei test convenzionali.

Cancerogenicità

Con Trimbow non sono stati condotti studi di cancerogenesi. Tuttavia, in uno studio di cancerogenesi per inalazione di 104 settimane nel ratto e in uno studio di cancerogenesi orale di 26 settimane in topi transgenici Tg-rasH2, glicopirronio bromuro non presentava alcun potenziale cancerogeno e i dati pubblicati sugli studi a lungo termine condotti con beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato nel ratto non indicano alcun potenziale cancerogeno clinicamente rilevante.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo anidro
Acido cloridrico
Norflurano (propellente)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Contenitore sotto pressione per 60 erogazioni

21 mesi.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 2 mesi a 25°C.

Dopo la dispensazione, il medicinale può essere conservato per un massimo di 2 mesi a una temperatura massima di 25°C.

Contenitore sotto pressione per 120 (da una confezione singola o multipla) e 180 erogazioni

22 mesi.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 4 mesi a 25°C.

Dopo la dispensazione, il medicinale può essere conservato per un massimo di 4 mesi a una temperatura massima di 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Non esporre a temperature superiori a 50°C.

Non perforare il contenitore sotto pressione.

Prima della dispensazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Per le condizioni di conservazione durante l'uso, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore sotto pressione (rivestito in alluminio), con valvola dosatrice. Il contenitore sotto pressione è inserito in un inalatore in polipropilene che include un boccaglio dotato di contadose (60 erogazioni o 120 erogazioni per contenitore sotto pressione) o di indicatore della dose (180 erogazioni per contenitore sotto pressione) ed è dotato di un cappuccio di chiusura del boccaglio in polipropilene.

Confezioni:

Confezione con 1 contenitore da 60, 120 o 180 erogazioni.

Confezione multipla contenente 240 erogazioni (2 contenitori da 120 erogazioni ciascuno).

Confezione multipla contenente 360 erogazioni (3 contenitori da 120 erogazioni ciascuno).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per i farmacisti:

Annotare la data della dispensazione al paziente sulla confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2017
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 172 microgrammi/5 microgrammi/9 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 172 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 11 microgrammi di glicopirronio bromuro).

Ogni dose preimpostata (la dose rilasciata dalla valvola) contiene 200 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 12,5 microgrammi di glicopirronio bromuro).

Eccipiente con effetti noti:

Trimbow contiene 8,856 mg di etanolo in ogni erogazione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione (liquido pressurizzato per inalazione)

Soluzione da incolore a giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia di mantenimento dell'asma in pazienti adulti per i quali l'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e una dose elevata di corticosteroidi inalatori non consenta un controllo adeguato, e che abbiano manifestato una o più esacerbazioni dell'asma nell'anno precedente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di due inalazioni due volte al giorno.

La dose massima è di due inalazioni due volte al giorno.

I pazienti devono essere avvisati di assumere Trimbow ogni giorno anche se sono asintomatici.

In caso di comparsa di sintomi nell'intervallo di tempo tra la somministrazione di due dosi, deve essere utilizzato un beta2-agonista inalatorio a breve durata d'azione per un sollievo immediato.

Nella scelta del dosaggio iniziale di Trimbow (87/5/9 microgrammi o 172/5/9 microgrammi) occorre tener conto della gravità della malattia, della terapia antiasmatica precedente inclusa la dose di corticosteroidi inalatori (*inhaled corticosteroid*, ICS), del livello attuale di controllo dei sintomi dell'asma e del rischio di esacerbazione futura.

Riduzione (“step down”) della dose

I pazienti devono essere rivalutati regolarmente da un medico in modo che le loro dosi di beclometasone/formoterolo/glicopirronio vengano mantenute al livello ottimale e modificate soltanto su consiglio del medico. Le dosi devono essere titolate fino alle dosi più basse che consentono di mantenere un efficace controllo dei sintomi dell'asma.

Non sono disponibili dati sugli effetti della riduzione della dose dal medicinale con un dosaggio elevato (Trimbow 172/5/9 microgrammi) a quello con un dosaggio medio di beclometasone dipropionato (Trimbow 87/5/9 microgrammi).

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni).

Compromissione renale

Trimbow può essere usato alla dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale da lieve (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] da ≥ 50 a < 80 mL/min/1,73 m²) a moderata (GFR da ≥ 30 a < 50 mL/min/1,73 m²). L'uso in pazienti con compromissione renale severa (GFR < 30 mL/min/1,73 m²) o nefropatia in stadio terminale (GFR < 15 mL/min/1,73 m²) con necessità di dialisi, specialmente se associata ad una riduzione significativa del peso corporeo, deve essere considerato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non esistono dati specifici sull'uso di Trimbow in pazienti con compromissione epatica severa (classificata come di classe C di Child-Pugh) e il medicinale deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Trimbow nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso inalatorio.

Per assicurare una somministrazione corretta del medicinale, un medico o un altro operatore sanitario deve mostrare al paziente come usare correttamente l'inalatore e verificare regolarmente che il paziente usi una tecnica inalatoria adeguata (vedere le “Istruzioni per l'uso” riportate di seguito). I pazienti devono essere istruiti a leggere con attenzione il foglio illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso in esso contenute.

Questo medicinale dispone di un contadosi sul retro dell'inalatore, che indica il numero di erogazioni rimaste. Ogni volta che il paziente preme sul contenitore viene erogata una dose della soluzione, facendo scalare il contadosi di una unità.

Il paziente deve essere istruito a non far cadere l'inalatore, poiché ciò può causare l'attivazione della numerazione a scalare del contadosi.

Istruzioni per l'uso

Preparazione dell'inalatore

Prima di usare l'inalatore per la prima volta, il paziente deve effettuare un'erogazione in aria per assicurarsi che l'inalatore funzioni correttamente (“priming”). Prima che si effettui il priming dei contenitori sotto pressione da 60 o 120 erogazioni, il contadosi deve riportare, rispettivamente, la cifra 61 o 121. Dopo il priming, il contadosi deve riportare la cifra 60 o 120.

Uso dell'inalatore

Il paziente deve stare in piedi o seduto con il busto eretto quando inala il prodotto con l'inalatore. Seguire i passaggi qui descritti.

IMPORTANTE: i passaggi da 2 a 5 non devono essere effettuati troppo rapidamente:

1. Il paziente deve rimuovere la capsula di protezione dal boccaglio e controllare che il boccaglio sia pulito e privo di polvere, sporco o altro materiale estraneo.
2. Il paziente deve espirare lentamente e il più profondamente possibile per svuotare i polmoni.
3. Il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale, con il corpo del contenitore rivolto verso l'alto, e posizionare il boccaglio tra i denti senza morderlo. Le labbra devono quindi essere chiuse intorno al boccaglio e la lingua deve trovarsi sotto di esso, tenendola piatta.
4. Contemporaneamente, il paziente deve inspirare lentamente e profondamente attraverso la bocca fino a riempire i polmoni d'aria (l'inspirazione deve durare circa 4–5 secondi). Subito dopo aver iniziato a inspirare, il paziente deve premere con decisione sulla parte superiore del contenitore sotto pressione per erogare una dose.
5. Il paziente deve quindi trattenere il respiro il più a lungo possibile, quindi rimuovere l'inalatore dalla bocca ed espirare lentamente. Il paziente non deve espirare dentro l'inalatore.
6. Il paziente deve quindi controllare che il contadosi sia avanzato.

Per inalare la seconda dose, il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale per circa 30 secondi e ripetere i passaggi da 2 a 6.

Se dopo l'inalazione si vede fuoriuscire una sorta di “nebbia” dall'inalatore o dai lati della bocca, la procedura deve essere ripetuta a partire dal passaggio 2.

Dopo l'uso, il paziente deve chiudere l'inalatore con la capsula di protezione del boccaglio e controllare il contadosi.

Dopo l'inalazione, il paziente deve sciacquarsi la bocca o fare gargarismi con acqua senza ingerirla o lavarsi i denti (vedere anche paragrafo 4.4).

Quando procurarsi un inalatore nuovo

Il paziente deve essere istruito a procurarsi un inalatore nuovo quando il contadosi riporta il numero 20. Non deve più usare l'inalatore quando il contadosi indica 0, perché il medicinale rimasto nel dispositivo potrebbe essere insufficiente per l'erogazione di una dose completa.

Istruzioni aggiuntive per gruppi specifici di pazienti

Per i pazienti che hanno una presa debole può essere più facile tenere l'inalatore con entrambe le mani. Per fare questo, entrambi gli indici devono essere posti sulla parte superiore del contenitore sotto pressione ed entrambi i pollici alla base dell'inalatore.

I pazienti che hanno difficoltà a sincronizzare l'erogazione dell'aerosol con l'inspirazione possono usare il distanziatore AeroChamber Plus precedentemente pulito come descritto nelle relative istruzioni. I pazienti devono essere istruiti dal medico o dal farmacista in merito all'uso corretto e alla manutenzione dell'inalatore e del distanziatore e la loro tecnica d'inalazione deve essere controllata per garantire l'erogazione ottimale del principio attivo inalatorio nei polmoni. Questa si ottiene con l'uso del dispositivo AeroChamber Plus con un unico respiro lento e profondo attraverso il distanziatore, senza alcun intervallo tra l'erogazione e l'inalazione. In alternativa, il paziente può semplicemente inspirare ed espirare (attraverso la bocca) dopo l'erogazione per assumere il medicinale, come descritto nelle istruzioni del distanziatore (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pulizia

Per la pulizia periodica dell'inalatore, i pazienti devono rimuovere settimanalmente la capsula di chiusura dal boccaglio e pulire l'esterno e l'interno del boccaglio con un panno asciutto. Il contenitore pressurizzato non deve essere estratto dall'erogatore e il boccaglio non deve essere pulito con acqua o altri liquidi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non destinato all'uso in situazioni acute

Questo medicinale non è indicato per il trattamento degli episodi acuti di broncospasmo o di un peggioramento acuto della malattia (cioè come terapia di emergenza).

Ipersensibilità

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità immediata dopo la somministrazione. Se si manifestano segni indicativi di una reazione allergica, in particolare angioedema (comprendente difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra e del viso), orticaria o eruzione cutanea, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e deve essere avviata una terapia alternativa.

Broncospasmo paradossso

Dopo la somministrazione può manifestarsi un broncospasmo paradossso, con aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea. Questo fenomeno deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore inalatorio ad azione rapida (sintomatico). Il trattamento deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere visitato e, se necessario, deve essere avviata una terapia alternativa.

Peggioramento della malattia

Si raccomanda di non interrompere improvvisamente il trattamento. Se il paziente ritiene che il trattamento sia inefficace, deve proseguire la terapia ma rivolgersi al medico. Un uso più frequente di broncodilatatori sintomatici indica un peggioramento della malattia di base e impone una nuova valutazione della terapia. Un improvviso o progressivo deterioramento dei sintomi è potenzialmente pericoloso per la vita e il paziente necessita di un controllo medico urgente.

Effetti cardiovascolari

A causa della presenza di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e di un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione, Trimbow deve essere usato con cautela in pazienti affetti da aritmie cardiache, in particolare blocco atrioventricolare di terzo grado e tachiaritmie (battito cardiaco accelerato e/o irregolare, inclusa fibrillazione atriale), stenosi aortica sottovalvolare idiopatica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, cardiopatia severa (in particolare infarto miocardico acuto, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca congestizia), patologie vascolari occlusive (in particolare arteriosclerosi), ipertensione arteriosa e aneurisma.

Usare cautela anche nel trattamento di pazienti con prolungamento noto o sospetto dell'intervallo QTc (QTc > 450 millisecondi negli uomini o > 470 millisecondi nelle donne), sia congenito, sia indotto da medicinali. I pazienti affetti dalle patologie cardiovascolari illustrate sopra sono stati esclusi dagli studi clinici condotti con Trimbow. I dati limitati nei pazienti asmatici con comorbidità o fattori di rischio cardiovascolare sembrano indicare che questi pazienti siano anche maggiormente a rischio di sviluppare reazioni avverse, quali infezioni micotiche locali o disfonia (vedere paragrafo 4.8).

Se è prevista un'anestesia con anestetici alogenati, bisogna assicurarsi che Trimbow non venga usato per almeno 12 ore prima dell'inizio dell'anestesia, perché esiste il rischio di aritmie cardiache.

È necessaria cautela anche durante il trattamento di pazienti affetti da tireotossicosi, diabete mellito, feocromocitoma e ipokaliemia non trattata.

Effetti sistemici dei corticosteroidi

Con qualsiasi corticosteroide inalatorio possono manifestarsi effetti sistemici, in particolare in caso di dosi elevate prescritte per periodi prolungati. La dose giornaliera di Trimbow corrisponde a una dose elevata di corticosteroidi inalatori; inoltre, tali effetti sono molto meno probabili che in caso di somministrazione di corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici comprendono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita, riduzione della densità minerale ossea e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali comprendenti iperattività psicomotoria, disturbo del sonno, ansia, depressione o aggressione (in particolare nei bambini). È quindi importante che il paziente venga controllato a intervalli regolari, e che la dose dei corticosteroidi inalatori sia ridotta al livello di dose più basso che consenta di mantenere un efficace controllo dell'asma (vedere paragrafo 4.2).

Trimbow deve essere somministrato con prudenza nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e nei pazienti con infezioni micotiche e virali delle vie respiratorie.

Ipokaliemia

La terapia con beta2-agonisti può indurre un'ipokaliemia potenzialmente grave, da cui possono derivare effetti avversi cardiovascolari. Si raccomanda particolare cautela nei pazienti affetti da malattia severa, perché questo effetto può essere potenziato dall'ipossia. L'ipokaliemia può essere potenziata anche da un trattamento concomitante con altri medicinali in grado di indurre ipokaliemia, come i derivati xantini, gli steroidi e i diuretici (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela anche qualora si utilizzino diversi broncodilatatori sintomatici. In queste situazioni si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di potassio.

Iperglicemia

L'inalazione di formoterolo può far aumentare i livelli glicemici. Pertanto, nei pazienti diabetici, la glicemia deve essere monitorata durante il trattamento come previsto dalle linee guida approvate.

Effetto anticolinergico

Glicopirronio deve essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, iperplasia prostatica o ritenzione urinaria. I pazienti devono essere informati in merito ai segni e sintomi del glaucoma acuto ad angolo chiuso e istruiti a interrompere il trattamento e a rivolgersi immediatamente al medico qualora si manifesti uno qualsiasi di questi segni e sintomi.

Inoltre, a causa dell'effetto anticolinergico di glicopirronio, la co-somministrazione a lungo termine con altri medicinali contenenti anticolinergici non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con compromissione renale severa

Nei pazienti con compromissione renale severa, compresi quelli con nefropatia in stadio terminale che richiede la dialisi, in particolare se associata a una riduzione significativa del peso corporeo, Trimbow deve essere usato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere monitorati in merito a potenziali reazioni avverse.

Pazienti con compromissione epatica severa

Nei pazienti con compromissione epatica severa, Trimbow deve essere usato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere monitorati in merito a potenziali reazioni avverse.

Prevenzione delle infezioni orofaringee

Per ridurre il rischio di infezioni orofaringee da Candida, i pazienti vanno istruiti a sciacquarsi la bocca, fare gargarismi con acqua senza deglutirla o lavarsi i denti dopo l'inalazione della dose prescritta.

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Riduzione ("step down") della dose

I pazienti devono essere rivalutati regolarmente da un medico in modo che le loro dosi di beclometasone/formoterolo/glicopirronio vengano mantenute al livello ottimale e modificate soltanto su consiglio del medico. Le dosi devono essere titolate fino alle dosi più basse che consentono di mantenere un efficace controllo dei sintomi dell'asma.

Non sono disponibili dati sugli effetti della riduzione della dose dal medicinale con un dosaggio elevato (Trimbow 172/5/9 microgrammi) a quello con un dosaggio medio di beclometasone dipropionato (Trimbow 87/5/9 microgrammi) (vedere paragrafo 4.2).

Contenuto di etanolo

Questo medicinale contiene 8,856 mg di etanolo in ogni erogazione, equivalenti a 17.712 mg per ogni dose composta da due erogazioni. In teoria sono possibili interazioni in pazienti particolarmente sensibili che assumono disulfiram o metronidazolo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Poiché glicopirronio viene eliminato principalmente per via renale, sono possibili interazioni con medicinali che hanno effetti sui meccanismi di escrezione renale (vedere paragrafo 5.2). L'effetto dell'inibizione del trasporto dei cationi organici (con cimetidina utilizzata come inibitore sonda dei trasportatori OCT2 e MATE1) nei reni sulla disposizione di glicopirronio inalatorio, ha evidenziato un aumento limitato, pari al 16%, della sua esposizione sistemica totale (AUC_{0-t}) e una lieve riduzione della clearance renale, pari al 20%, a seguito della co-somministrazione di cimetidina.

Beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo del CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale, le interazioni sono improbabili; tuttavia, poiché non può essere esclusa la possibilità di effetti sistemici con l'utilizzo concomitante di inibitori forti del CYP3A (ad esempio ritonavir, cobicistat) si raccomanda di prestare attenzione e di monitorare adeguatamente l'uso di tali medicinali.

Interazioni farmacodinamiche

Correlate a formoterolo

Non devono essere utilizzati i beta-bloccanti non cardioselettivi (compresi i colliri) nei pazienti trattati con formoterolo inalatorio. Se vengono somministrati per motivi impellenti, l'effetto di formoterolo verrà ridotto o annullato.

L'uso concomitante di altri medicinali beta-adrenergici può avere effetti additivi; pertanto, è necessaria cautela quando altri medicinali beta-adrenergici sono prescritti in concomitanza con formoterolo.

Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, antistaminici, inibitori delle monoaminossidasi, antidepressivi triciclici e fenotiazine può prolungare l'intervallo QT e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcol possono alterare la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta2-agonisti.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminossidasi, inclusi medicinali con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, può accelerare le reazioni ipertensive.

C'è un elevato rischio di aritmie in pazienti sottoposti simultaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.

Il trattamento concomitante con derivati xantinici, steroidi o diuretici può potenziare un possibile effetto ipokaliemico dei beta2-agonisti (vedere paragrafo 4.4). L'ipokaliemia può aumentare la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici.

Correlate a glicopirronio

La co-somministrazione a lungo termine di Trimbow con altri medicinali contenenti anticolinergici non è stata studiata e pertanto non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi è né esperienza né evidenza di problemi di sicurezza con l'uso del propellente norflurano (HFA134a) durante la gravidanza o l'allattamento negli esseri umani. Tuttavia, gli studi sugli effetti di HFA134a sulla funzione riproduttiva e lo sviluppo embrio-fetale negli animali non hanno evidenziato effetti avversi clinicamente rilevanti.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Trimbow in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). È noto che i glucocorticoidi hanno effetti nelle fasi precoci della gravidanza, mentre i beta2-agonisti come formoterolo hanno effetti tocolitici. Pertanto, a scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Trimbow durante la gravidanza e il travaglio.

Trimbow deve essere usato durante la gravidanza soltanto se i benefici attesi per la paziente superano il potenziale rischio per il feto. I lattanti e i neonati delle donne che ricevono dosi considerevoli devono essere tenuti sotto osservazione in merito alla soppressione surrenalica.

Qualora sia necessario il trattamento durante la gravidanza, deve essere usata la più bassa dose efficace (vedere paragrafo 4.2).

Allattamento

Non esistono dati clinici rilevanti sull'uso di Trimbow durante l'allattamento negli esseri umani.

I glucocorticoidi sono escreti nel latte materno. È ragionevole presumere che anche beclometasone dipropionato e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Non è noto se formoterolo o glicopirronio (e i loro metaboliti) siano escreti nel latte materno, ma sono stati riscontrati nel latte di animali in allattamento. Gli anticolinergici come glicopirronio potrebbero inibire la lattazione.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Trimbow tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Con Trimbow non sono stati condotti studi specifici relativi alla sicurezza per la fertilità umana. Gli studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Trimbow non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente in pazienti affetti da BPCO o asma sono, rispettivamente, disfonia (0,3% e 1,5%) e candidiasi orale (0,8% e 0,3%), che sono normalmente associate ai corticosteroidi inalatori, spasmi muscolari (0,4% e 0,2%) attribuibili al beta2-agonista a lunga durata d'azione, e bocca secca (0,4% e 0,5%), un tipico effetto anticolinergico. Nei pazienti asmatici, le reazioni avverse tendono a concentrarsi nei primi 3 mesi successivi all'inizio della terapia e diventano meno frequenti con l'uso a lungo termine (dopo 6 mesi di trattamento).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono riportate le reazioni avverse associate a beclometasone dipropionato/formoterolo/glicopirronio verificatesi durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing, e le reazioni avverse riferite per i singoli componenti in commercio, elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e in ordine di frequenza.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Polmonite (in pazienti con BPCO), faringite, candidiasi orale, infezione delle vie urinarie ¹ , rinofaringite ¹	Comune
	Influenza ¹ , infezione micotica della bocca, candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, (oro)faringite micotica, sinusite ¹ , rinite ¹ , gastroenterite ¹ , candidiasi vulvovaginale ¹	Non comune
	Infezione micotica delle vie respiratorie inferiori	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Granulocitopenia ¹	Non comune
	Trombocitopenia ¹	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Dermatite allergica ¹	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità comprendenti eritema, edema delle labbra, edema della faccia, edema oculare e edema della faringe	Raro
Patologie endocrine	Soppressione surrenalica ¹	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia, iperglicemia	Non comune
	Appetito ridotto	Raro
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza ¹	Non comune
	Iperattività psicomotoria ¹ , disturbo del sonno ¹ , ansia, depressione ¹ , aggressione ¹ , comportamento anormale (prevalentemente nei bambini) ¹	Frequenza non nota
	Insonnia	Raro

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Tremore, capogiro, disgeusia ¹ , ipoestesia ¹	Non comune
	Ipersonnia	Raro
Patologie dell'occhio	Visione, offuscata ¹ (vedere anche il paragrafo 4.4)	Frequenza non nota
	Glaucoma ¹ , cataratta ¹	Molto raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otosalpingite ¹	Non comune
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale, QT dell'elettrocardiogramma prolungato, tachicardia, tachiaritmia ¹ , palpitazioni	Non comune
	Angina pectoris (stabile ¹ e instabile), extrasistoli (ventricolari ¹ e sopraventricolari), ritmo nodale, bradicardia sinusale	Raro
Patologie vascolari	Iperemia ¹ , rossore ¹ , ipertensione	Non comune
	Stravaso di sangue	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia	Comune
	Crisi asmatica ¹ , tosse, tosse produttiva ¹ , irritazione della gola, epistassi ¹ , eritema della faringe	Non comune
	Broncospasmo paradossale ¹ , esacerbazione dell'asma, dolore orofaringeo, infiammazione faringea, gola secca	Raro
	Dispnea ¹	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea ¹ , bocca secca, disfagia ¹ , nausea, dispepsia ¹ , sensazione di bruciore alle labbra ¹ , carie dentaria ¹ , stomatite (aftosa)	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ¹ , orticaria, prurito, iperidrosi ¹	Non comune
	Angioedema ¹	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, mialgia, dolore agli arti ¹ , dolore toracico muscoloscheletrico ¹	Non comune
	Ritardo della crescita ¹	Molto raro
Patologie renali e urinarie	Disuria, ritenzione urinaria, nefrite ¹	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ¹	Non comune
	Astenia	Raro
	Edema periferico ¹	Molto raro
Esami diagnostici	Proteina C-reattiva aumentata ¹ , conta delle piastrine aumentata ¹ , acidi grassi liberi aumentati ¹ , insulina ematica aumentata ¹ , corpi chetonici ematici aumentati ¹ , cortisolo diminuito ¹	Non comune
	Pressione arteriosa aumentata ¹ , pressione arteriosa ridotta ¹	Raro
	Densità ossea ridotta ¹	Molto raro

¹ Reazioni avverse segnalate nell'RCP di almeno uno dei singoli componenti, ma non osservate come reazioni avverse nello sviluppo clinico di Trimbow

Tra le reazioni avverse osservate, le seguenti sono tipicamente associate a:

Beclometasone dipropionato

Polmonite, infezioni micotiche orali, infezione micotica delle vie respiratorie inferiori, disfonia, irritazione della gola, iperglicemia, disturbi psichiatrici, cortisolo diminuito, visione offuscata.

Formoterolo

Ipokaliemia, iperglicemia, tremore, palpitazioni, spasmi muscolari, QT dell'elettrocardiogramma prolungato, pressione arteriosa aumentata, pressione arteriosa ridotta, fibrillazione atriale, tachicardia, tachiaritmia, angina pectoris (stabile e instabile), extrasistoli ventricolari, ritmo nodale.

Glicopirronio

Glaucoma, fibrillazione atriale, tachicardia, palpitazioni, bocca secca, carie dentaria, disuria, ritenzione urinaria, infezione delle vie urinarie.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di Trimbow può indurre segni e sintomi dovuti alle azioni farmacologiche dei singoli componenti, compresi quelli osservati in caso di sovradosaggio di altri beta2-agonisti o anticolinergici, e compatibili con i noti effetti di classe dei corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.4). In caso di sovradosaggio, i sintomi del paziente devono essere trattati con misure di supporto e, se necessario, con un monitoraggio adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le malattie ostruttive delle vie aeree, adrenergici in combinazione con anticolinergici, incluse le combinazioni triple con corticosteroidi. Codice ATC: R03AL09.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Trimbow contiene beclometasone dipropionato, formoterolo e glicopirronio (BDP/FF/G) in una formulazione in soluzione da cui deriva un aerosol con particelle extrafini con un diametro aerodinamico mediano di massa (*mass median aerodynamic diameter*, MMAD) medio di circa 1,1 micrometri e codeposizione dei tre componenti. Le particelle aerosol di Trimbow sono in media molto più piccole delle particelle erogate con formulazioni non extrafini. Per beclometasone dipropionato, ciò determina un effetto più marcato rispetto a quello delle formulazioni con distribuzione non extrafine delle dimensioni delle particelle (100 microgrammi di beclometasone dipropionato extrafine in Trimbow equivalgono a 250 microgrammi di beclometasone dipropionato in formulazione non extrafine).

Beclometasone dipropionato

Beclometasone dipropionato somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di attività antiinfiammatoria tipica dei glucocorticoidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiamente usati per sopprimere l'infiammazione nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree. La loro azione è mediata dal legame ai recettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente aumento della trascrizione di geni codificanti proteine antinfiammatorie.

Formoterolo

Formoterolo è un agonista selettivo beta-2-adrenergico che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale in pazienti con ostruzioni reversibili delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge rapidamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalazione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose.

Glicopirronio

Glicopirronio è un antagonista ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore muscarinico (anticolinergico) usato per via inalatoria come trattamento broncodilatatore. Glicopirronio agisce tramite il blocco dell'azione broncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari lisce delle vie aeree, e quindi dilata le vie aeree. Glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta affinità dei recettori muscarinici, con selettività maggiore di oltre 4 volte nei confronti dei recettori M3 umani rispetto al recettore M2 umano, come è stato dimostrato.

Efficacia e sicurezza clinica

Il programma di sviluppo clinico di fase III nell'asma comprendeva due studi randomizzati in doppio cieco, con controllo attivo, della durata di 52 settimane, uno condotto con il dosaggio medio di ICS (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN) e l'altro con il dosaggio elevato di ICS (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Entrambi gli studi sono stati condotti in pazienti adulti con diagnosi clinica di asma non controllata nonostante una duplice terapia di mantenimento con una dose media (TRIMARAN) o elevata (TRIGGER) di un'associazione di un ICS/LABA (punteggio ACQ-7 $\geq 1,5$). Per essere idonei, i pazienti dovevano avere manifestato almeno un'esacerbazione dell'asma che avesse richiesto il trattamento con corticosteroidi sistemici, una visita al pronto soccorso oppure il ricovero ospedaliero nell'anno precedente.

Lo studio TRIMARAN ha messo a confronto BDP/FF/G 87/5/9, due dosi due volte al giorno (N=579), con una associazione fissa di beclometasone dipropionato (BDP) e formoterolo (FF) 100/6 microgrammi (dose erogata: 84,6/5,0), due dosi due volte al giorno (N=576). Lo studio TRIGGER ha messo a confronto BDP/FF/G 172/5/9, due dosi due volte al giorno (N=573), con una associazione fissa di BDP e FF 200/6 microgrammi (dose erogata: 177,7/5,1) due dosi due volte al giorno (N=576), in monoterapia oppure in aggiunta a tiotropio 2,5 microgrammi, due dosi una volta al giorno (N=288), all'interno di un braccio in aperto trattato con una tripla associazione estemporanea.

Obiettivo primario dei due studi era dimostrare la superiorità di BDP/FF/G 87/5/9 oppure BDP/FF/G 172/5/9 (due inalazioni due volte al giorno) rispetto alla corrispondente terapia di associazione con duplice associazione fissa (ICS/LABA a dose media o elevata) in termini di endpoint co-primari (variazione rispetto al basale del FEV₁ pre-dose in Settimana 26 e tasso di esacerbazioni moderate e severe nell'arco di 52 settimane).

Lo studio TRIGGER non aveva una potenza statistica sufficiente per un confronto di efficacia tra BDP/FF/G 172/5/9 e BDP/FF + tiotropio 2,5 microgrammi. I risultati descrittivi sono riportati nella Tabella 1.

L'età mediana dei pazienti arruolati nei due studi principali era di 54 anni. La percentuale di pazienti con età pari o superiore ai 65 anni era inferiore al 20%, e le donne rappresentavano all'incirca il 60% dei pazienti. Nel corso dello studio, il 16% (TRIMARAN) e il 23% (TRIGGER) circa di pazienti ha utilizzato il distanziatore AeroChamber Plus.

Riduzione delle esacerbazioni dell'asma

Nello studio TRIMARAN, BDP/FF/G 87/5/9 ha ridotto in misura significativa la percentuale di esacerbazioni moderate/severe in confronto alla associazione fissa di BDP/FF (rapporto fra i tassi corretto: 0,846, IC al 95% [0,725; 0,987]).

Nello studio TRIGGER, BDP/FF/G 172/5/9 ha inoltre ridotto in misura maggiore la percentuale di esacerbazioni moderate/severe in confronto alla associazione fissa di BDP/FF 200/6 microgrammi, ma questo effetto non ha raggiunto la significatività statistica (rapporto fra i tassi corretto: 0,880, IC al 95% [0,751; 1,030], $p = 0,11$). Alla luce della gerarchia dei test, tutti gli endpoint di efficacia relativi allo studio TRIGGER e l'analisi predefinita delle esacerbazioni severe (dati aggregati per

entrambi gli studi, TRIMARAN e TRIGGER) hanno prodotto unicamente p-value nominali (Tabella 1).

I dati degli studi TRIMARAN e TRIGGER suggeriscono un prolungamento del tempo alla prima esacerbazione moderata/severa (endpoint secondario) nel braccio trattato con la tripla associazione rispetto al braccio corrispondente trattato con la duplice associazione.

Effetti sulla funzione polmonare

In entrambi gli studi, BDP/FF/G 87/5/9 e BDP/FF/G 172/5/9 hanno migliorato i parametri di funzione polmonare di FEV₁ pre-dose (endpoint co-primario), picco FEV_{1(0-3h)}, e picco di flusso espiratorio al mattino (endpoint secondari chiave), in confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo 100/6 microgrammi e 200/6 microgrammi, rispettivamente, dopo 26 settimane di trattamento. Tutti i miglioramenti erano statisticamente significativi (vedere Tabella 1).

Tabella 1 - Risultati degli endpoint primari e secondari

Studio	TRIMARAN	TRIGGER	
Confronto di interesse N = pazienti randomizzati per braccio di trattamento	BDP/FF/G 87/5/9 (N=579) vs BDP/FF¹ 84,6/5 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) vs BDP/FF¹ 177,7/5,1 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) vs BDP/FF¹ 177,7/5,1 + tiotropio 2,5² (N=288)
<i>Endpoint primari</i>			
<i>FEV₁ pre-dose dopo 26 settimane (endpoint co-primario)</i>			
Differenza fra i trattamenti	+57 mL	+73 mL	-45 mL
p-value	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
<i>Esacerbazioni moderate/severe nel corso di 52 settimane (endpoint co-primario)</i>			
Tasso corretto per paziente/anno	1,83 vs 2,16	1,73 vs 1,96	1,73 vs 1,63
Variazione del tasso	-15,4%	-12,0%	+7,0%
p-value	p = 0,033	p = 0,110 (n.s.)	p = 0,502*
<i>Endpoint secondari e endpoint secondari chiave</i>			
<i>Picco FEV_{1(0-3h)} dopo 26 settimane (endpoint secondario chiave)</i>			
Differenza fra i trattamenti	+84 mL	+105 mL	-33 mL
p-value	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
<i>Picco di flusso espiratorio (PEF) al mattino nel corso di 26 settimane (endpoint secondario chiave)</i>			
Differenza fra i trattamenti	+8 L/min	+8 L/min	-0,2 L/min
p-value	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
<i>Tasso di esacerbazioni severe nel corso di 52 settimane, analisi aggregate (endpoint secondario chiave)</i>			
Tasso corretto per paziente/anno	0,24 vs 0,31		n.a.
Variazione del tasso	-23,0%		
p-value	p = 0,008*		
<i>Tempo alla prima esacerbazione moderata/severa nel corso di 52 settimane (endpoint secondario)</i>			
Hazard ratio	0,84	0,80	1,03
p-value	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*

Studio	TRIMARAN	TRIGGER	
Confronto di interesse	BDP/FF/G 87/5/9 (N=579)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573)
N = pazienti randomizzati per braccio di trattamento	vs BDP/FF¹ 84,6/5 N=576)	vs BDP/FF¹ 177,7/5,1 (N=576)	vs BDP/FF¹ 177,7/5,1 + tiotropio 2,5² (N=288)
<i>Tempo alla prima esacerbazione severa nel corso di 52 settimane, analisi aggregata (endpoint secondario)</i>			
Hazard ratio	0,79		n.a.
p-value	p = 0,011*		

Gli endpoint co-primari (FEV₁ pre-dose in Settimana 26 e tasso di esacerbazioni moderate e severe nel corso di 52 settimane) e gli endpoint secondari chiave (picco FEV_{1(0-3h)} in Settimana 26, PEF al mattino nel corso di 26 settimane e tasso di esacerbazioni severe [analisi aggregata dei dati degli studi TRIMARAN e TRIGGER] nel corso di 52 settimane) rientravano nel contesto della strategia di riduzione e di closed testing di conferma, pertanto erano controllati per molteplicità.

Poiché il test di superiorità di uno degli endpoint co-primari dello studio TRIGGER non ha raggiunto la significatività statistica, i risultati riferiti agli endpoint di efficacia dello studio TRIGGER e al tasso di esacerbazioni gravi (analisi aggregata) hanno prodotto p-value nominali e sono riportati come dati descrittivi.

Poiché lo studio TRIGGER non aveva una potenza statistica sufficiente per un confronto di efficacia tra BDP/FF/G 172/5/9 e BDP/FF 177,7/5,1 più tiotropio 2,5, non è chiaro se le differenze osservate siano effettive o se siano un risultato casuale.

n.a. = non applicabile

n.s. = non statisticamente significativo

¹ = associazione fissa di beclometasone dipropionato (BDP) più formoterolo fumarato (FF)

² = gruppo in aperto trattato con associazione estemporanea

* = p-value nominali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Trimbow nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni con asma non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Trimbow - associazione fissa

L'esposizione sistemica a beclometasone dipropionato, formoterolo e glicopirronio è stata analizzata in uno studio di farmacocinetica condotto in soggetti sani. Nello studio sono stati confrontati i dati ottenuti dopo trattamento con una dose singola di Trimbow (4 inalazioni di 100/6/25 microgrammi, una formulazione non in commercio contenente il doppio del dosaggio approvato di glicopirronio) o una dose singola della associazione estemporanea di beclometasone dipropionato/formoterolo (4 inalazioni di 100/6 microgrammi) più glicopirronio (4 inalazioni di 25 microgrammi). La massima concentrazione plasmatica e l'esposizione sistemica del principale metabolita attivo di beclometasone dipropionato (beclometasone 17-monopropionato) e di formoterolo erano simili dopo somministrazione della associazione fissa o estemporanea. Per glicopirronio, la massima concentrazione plasmatica era simile dopo somministrazione della associazione fissa o estemporanea, mentre l'esposizione sistemica era leggermente maggiore dopo somministrazione di Trimbow rispetto alla associazione estemporanea. In questo studio sono state valutate anche le potenziali interazioni farmacocinetiche tra i componenti attivi di Trimbow confrontando i dati farmacocinetici ottenuti dopo una dose singola della associazione estemporanea o dopo una dose singola dei singoli componenti beclometasone dipropionato/formoterolo o glicopirronio. Non vi sono state evidenze chiare di interazioni farmacocinetiche, ma con l'associazione estemporanea sono stati osservati livelli di formoterolo e glicopirronio leggermente e temporaneamente maggiori immediatamente dopo la

somministrazione rispetto ai singoli componenti. Notare che il singolo componente glicopirronio formulato come inalatore predosato pressurizzato, utilizzata negli studi di farmacocinetica, non è disponibile sul mercato.

La proporzionalità alla dose dell'esposizione sistemica e polmonare a beclometasone dipropionato è stata analizzata in uno studio di farmacocinetica condotto in soggetti sani con formulazioni di Trimbow non in commercio, contenenti il doppio del dosaggio approvato di glicopirronio (somministrato come dose preimpostata). Nello studio sono stati confrontati i dati ottenuti dopo trattamento con una dose singola (4 inalazioni) di Trimbow 200/6/25 microgrammi o una dose singola (4 inalazioni) di Trimbow 100/6/25 microgrammi (entrambe formulazioni non in commercio contenenti il doppio del dosaggio approvato di glicopirronio). Il trattamento con Trimbow 200/6/25 microgrammi ha determinato un'esposizione sistemica e polmonare a beclometasone dipropionato e al suo principale metabolita attivo (beclometasone 17-monopropionato) due volte superiore rispetto a Trimbow 100/6/25 microgrammi, un risultato coerente con i diversi dosaggi delle due formulazioni. L'esposizione sistemica e polmonare a glicopirronio e formoterolo dopo i due trattamenti è risultata simile, sebbene sia stata osservata un'elevata variabilità in termini di C_{max} per glicopirronio bromuro.

Il confronto tra gli studi ha mostrato che la farmacocinetica di beclometasone 17-monopropionato, formoterolo e glicopirronio è simile nei pazienti affetti da BPCO, nei pazienti affetti da asma e nei soggetti sani.

Effetti di un distanziatore

Nei pazienti con asma, l'uso di Trimbow con il distanziatore AeroChamber Plus ha aumentato il rilascio di beclometasone 17-monopropionato, formoterolo e glicopirronio nei polmoni (aumento della massima concentrazione plasmatica rispettivamente del 7%, 23% e 34%). L'esposizione sistemica totale (misurata tramite l' AUC_{0-t}) era leggermente ridotta per beclometasone 17-monopropionato (del 34%) e formoterolo (del 30%), mentre era aumentata per glicopirronio (del 36%). Vedere anche paragrafo 4.2

Effetti della compromissione renale

L'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) al beclometasone dipropionato, al suo metabolita beclometasone 17-monopropionato e a formoterolo non è risultata alterata in caso di compromissione renale da lieve a severa. Per glicopirronio non sono state osservate alterazioni nei soggetti con compromissione renale lieve e moderata. Tuttavia, è stato osservato un aumento fino a 2,5 volte dell'esposizione sistemica totale nei soggetti con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 30 mL/min/1,73 m²), dovuto a una riduzione significativa della quantità escreta nelle urine (riduzione del 90% circa della clearance renale di glicopirronio). Le simulazioni effettuate con un modello farmacocinetico hanno mostrato che, anche quando le covariate avevano valori estremi (peso corporeo inferiore a 40 kg e contemporaneamente velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 27 mL/min/1,73 m²), l'esposizione ai principi attivi di Trimbow rimane approssimativamente 2,5 volte superiore rispetto all'esposizione in un paziente tipico con valori mediani delle covariate.

Beclometasone dipropionato

Beclometasone dipropionato è un profarmaco a bassa affinità di legame con il recettore dei glucocorticoidi e viene idrolizzato da enzimi esterasici al metabolita attivo beclometasone 17-monopropionato, dotato di una maggiore attività antinfiammatoria topica rispetto al profarmaco beclometasone dipropionato.

Assorbimento, distribuzione e biotrasformazione

Beclometasone dipropionato inalatorio è rapidamente assorbito dai polmoni; prima dell'assorbimento, viene ampiamente convertito in beclometasone 17-monopropionato da parte di enzimi esterasici presenti nella maggior parte dei tessuti. La disponibilità sistemica del metabolita attivo deriva dall'assorbimento polmonare (36%) e da quello gastrointestinale della dose ingerita. La biodisponibilità di beclometasone dipropionato ingerito è trascurabile; tuttavia, la conversione presistemica in beclometasone 17-monopropionato fa sì che il 41% della dose sia assorbito sotto forma di metabolita attivo. Vi è un incremento pressoché lineare dell'esposizione sistemica con l'aumento

della dose inalata. La biodisponibilità assoluta dopo inalazione è, rispettivamente, del 2% e 62% circa della dose nominale per beclometasone dipropionato immodificato e beclometasone 17-monopropionato. Dopo somministrazione endovenosa, la disposizione di beclometasone dipropionato e del metabolita attivo è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (rispettivamente 150 e 120 L/h), con un basso volume di distribuzione allo stato stazionario per beclometasone dipropionato (20 L) e una più ampia distribuzione tissutale per il metabolita attivo (424 L). Il legame con le proteine plasmatiche è moderatamente elevato.

Eliminazione

L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione di beclometasone dipropionato e avviene prevalentemente sotto forma di metaboliti polari. L'escrezione renale di beclometasone dipropionato e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'emivita di eliminazione terminale è, rispettivamente, di 0,5 ore e 2,7 ore per beclometasone dipropionato e beclometasone 17-monopropionato.

Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica di beclometasone dipropionato in pazienti con compromissione epatica non è stata studiata ma, dal momento che beclometasone dipropionato è metabolizzato molto rapidamente dagli enzimi esterasici presenti nel liquido intestinale, nel siero, nei polmoni e nel fegato, con formazione dei prodotti più polari quali beclometasone 21-monopropionato, beclometasone 17-monopropionato e beclometasone, non si ritiene che la compromissione epatica modifichi la farmacocinetica e il profilo di sicurezza di beclometasone dipropionato.

Formoterolo

Assorbimento e distribuzione

Dopo inalazione, formoterolo è assorbito sia attraverso i polmoni, sia attraverso il tratto gastrointestinale. La frazione della dose inalata che viene ingerita dopo somministrazione con un inalatore predosato può essere compresa tra il 60% e il 90%. Almeno il 65% della frazione ingerita è assorbito attraverso il tratto gastrointestinale. Il picco della concentrazione plasmatica della sostanza attiva immodificata è raggiunto entro 0,5-1 ora dopo somministrazione orale. Il legame di formoterolo con le proteine plasmatiche è del 61-64% e il 34% è legato all'albumina. Non è stata osservata una saturazione del legame nell'intervallo di concentrazione raggiunto con dosi terapeutiche. L'emivita di eliminazione misurata dopo somministrazione orale è di 2-3 ore. L'assorbimento di formoterolo è lineare dopo l'inalazione di dosi da 12 a 96 microgrammi di formoterolo.

Biotrasformazione

Formoterolo è ampiamente metabolizzato e la via metabolica principale prevede la coniugazione diretta in corrispondenza del gruppo fenolico idrossilico. Il coniugato con acido glucuronico è inattivo. La seconda via metabolica principale prevede la O-demetilazione seguita da coniugazione in corrispondenza del gruppo fenolico 2'-idrossilico. Gli isoenzimi CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 del citocromo P450 sono coinvolti nella O-demetilazione di formoterolo. Il fegato sembra essere la sede metabolica principale. Formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 a concentrazioni rilevanti dal punto vista terapeutico.

Eliminazione

L'escrezione urinaria cumulativa di formoterolo dopo inalazione singola con un inalatore a polvere secca è aumentata in modo lineare con dosi da 12 a 96 microgrammi. In media, rispettivamente l'8% e il 25% della dose è stato escreto sotto forma di formoterolo immodificato e totale. In base alle concentrazioni plasmatiche misurate dopo inalazione di una dose singola di 120 microgrammi da parte di 12 soggetti sani, l'emivita di eliminazione terminale media è stata di 10 ore. Gli enantiomeri (R,R) e (S,S) costituivano, rispettivamente, il 40% e il 60% circa del principio attivo immodificato escreto nelle urine. La percentuale relativa dei due enantiomeri è rimasta costante nell'intervallo di dose studiato e non vi è stata alcuna evidenza di un accumulo relativo di un enantiomero rispetto all'altro dopo somministrazioni ripetute. Dopo somministrazione orale (40-80 microgrammi), il 6%-10% della dose è stato recuperato nelle urine di soggetti sani sotto forma di sostanza attiva immodificata; fino all'8% della dose è stato recuperato sotto forma di glucuronide. Un totale del 67% di una dose orale di

formoterolo è escreto nelle urine (prevalentemente sotto forma di metaboliti) e la parte rimanente è escreta nelle feci. La clearance renale di formoterolo è di 150 mL/min.

Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica di formoterolo non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica; tuttavia, poiché formoterolo è eliminato prevalentemente tramite metabolismo epatico, si prevede un aumento dell'esposizione nei pazienti con compromissione epatica severa.

Glicopirronio

Assorbimento e distribuzione

Glicopirronio ha una struttura ad ammonio quaternario che ne limita il passaggio attraverso le membrane biologiche e determina un assorbimento gastrointestinale lento, variabile e incompleto. Dopo inalazione di glicopirronio, la biodisponibilità polmonare è stata del 10,5% (con ingestione di carbone vegetale attivo) mentre la biodisponibilità assoluta è stata del 12,8% (senza ingestione di carbone vegetale attivo): questo conferma il limitato assorbimento gastrointestinale e indica che più dell'80% dell'esposizione sistemica a glicopirronio è dovuto all'assorbimento polmonare. Dopo inalazione ripetuta, due volte al giorno, di dosi comprese tra 12,5 e 50 microgrammi tramite inalatore predosato pressurizzato da parte di pazienti affetti da BPCO, glicopirronio ha presentato una farmacocinetica lineare con scarso accumulo sistemico allo stato stazionario (rapporto di accumulo mediano 2,2-2,5).

Il volume di distribuzione apparente (V_z) di glicopirronio inalatorio era aumentato in confronto all'infusione endovenosa (6.420 L contro 323 L), il che rispecchia l'eliminazione più lenta dopo inalazione.

Biotrasformazione

Il pattern metabolico di glicopirronio *in vitro* (microsomi epatici ed epatociti umani, di cane, ratto, topo e coniglio) era simile nelle varie specie e la reazione metabolica principale era l'idrossilazione in corrispondenza dell'anello fenile o ciclopentile. È stato mostrato che il CYP2D6 è l'unico enzima responsabile del metabolismo di glicopirronio.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione media di glicopirronio in volontari sani era di circa 6 ore dopo iniezione endovenosa, mentre dopo inalazione in pazienti affetti da BPCO era compresa tra 5 e 12 ore allo stato stazionario. Dopo una singola iniezione endovenosa di glicopirronio, il 40% della dose è stato escreto nelle urine entro 24 ore. Nei pazienti con BPCO che ricevevano somministrazioni ripetute due volte al giorno di glicopirronio inalatorio, la frazione di dose escreta nelle urine era compresa tra il 13,0% e il 14,5% allo stato stazionario. La clearance renale media era simile nell'intervallo delle dosi analizzate e dopo inalazione singola e ripetuta (intervallo 281-396 mL/min).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sicurezza farmacologica

In uno studio di inalazione con telemetria nel cane, il sistema cardiovascolare ha rappresentato il sistema bersaglio principale per gli effetti acuti di Trimbrow (aumento della frequenza cardiaca, riduzione della pressione arteriosa, alterazioni dell'ECG a dosi elevate), effetti probabilmente associati soprattutto all'attività beta2-adrenergica di formoterolo e all'attività antimuscarinica di glicopirronio. Non ci sono state evidenze di effetti sovradattivi della associazione tripla in confronto ai singoli componenti.

Tossicità a dosi ripetute

In studi di inalazione a dosi ripetute condotti con Trimbrow nel ratto e nel cane per una durata massima di 13 settimane, le alterazioni principali erano associate a effetti sul sistema immunitario (probabilmente dovuti agli effetti corticosteroidi sistemici di beclometasone dipropionato e del suo metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato) e sul sistema cardiovascolare (probabilmente

dovuti all'attività beta2-adrenergica di formoterolo e all'attività antimuscarinica di glicopirronio). Il profilo tossicologico della associazione tripla rispecchiava quello dei singoli componenti attivi, senza un aumento rilevante della tossicità e senza riscontri inattesi.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Beclometasone dipropionato/beclometasone-17-monopropionato sono stati considerati responsabili di effetti di tossicità della riproduzione nel ratto, come riduzione della percentuale di concepimenti, dell'indice di fertilità, dei parametri dello sviluppo embrionale precoce (perdita dell'impianto), del ritardo dell'ossificazione e di un'aumentata incidenza di alterazioni viscerali; gli effetti tocolitici e antimuscarinici attribuiti all'attività beta2-adrenergica di formoterolo e all'attività antimuscarinica di glicopirronio riguardavano ratti in gravidanza nelle fasi tardive della gestazione e/o nelle fasi precoci dell'allattamento, con conseguente perdita della prole.

Genotossicità

La genotossicità di Trimbow non è stata determinata, ma i singoli componenti attivi non presentavano attività genotossica nei test convenzionali.

Cancerogenicità

Con Trimbow non sono stati condotti studi di cancerogenesi. Tuttavia, in uno studio di cancerogenesi per inalazione di 104 settimane nel ratto e in uno studio di cancerogenesi orale di 26 settimane in topi transgenici Tg-rasH2, glicopirronio bromuro non presentava alcun potenziale cancerogeno e i dati pubblicati sugli studi a lungo termine condotti con beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato nel ratto non indicano alcun potenziale cancerogeno clinicamente rilevante.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo anidro
Acido cloridrico
Norflurano (propellente)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Contenitore sotto pressione per 60 erogazioni

20 mesi.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 2 mesi a 25°C.
Dopo la dispensazione, il medicinale può essere conservato per un massimo di 2 mesi a una temperatura massima di 25°C.

Contenitore sotto pressione per 120 erogazioni

21 mesi.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 3 mesi a 25°C.
Dopo la dispensazione, il medicinale può essere conservato per un massimo di 3 mesi a una temperatura massima di 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Non esporre a temperature superiori a 50°C.

Non perforare il contenitore sotto pressione.

Confezioni con 1 contenitore (60 erogazioni o 120 erogazioni)

Prima della dispensazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Per le condizioni di conservazione durante l'uso, vedere paragrafo 6.3.

Confezioni multiple con 2 o 3 contenitori (da 120 erogazioni ciascuno)

Prima e dopo la dispensazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Prima dell'uso, il paziente deve lasciare l'inalatore fuori dal frigorifero per qualche minuto, per consentire alla soluzione di scaldarsi.

Per le condizioni di conservazione durante l'uso, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore sotto pressione (alluminio rivestito), con valvola dosatrice. Il contenitore sotto pressione è inserito in un inalatore in polipropilene che include un boccaglio dotato di contadose (60 erogazioni o 120 erogazioni per contenitore sotto pressione) ed è dotato di un cappuccio di chiusura del boccaglio in polipropilene

Confezioni:

Confezione con 1 contenitore da 60 o 120 erogazioni.

Confezione multipla contenente 240 erogazioni (2 contenitori da 120 erogazioni ciascuno).

Confezione multipla contenente 360 erogazioni (3 contenitori da 120 erogazioni ciascuno).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per i farmacisti:

Annotare la data della dispensazione al paziente sulla confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1208/006

EU/1/17/1208/007

EU/1/17/1208/008

EU/1/17/1208/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2017

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 88 microgrammi/5 microgrammi/9 microgrammi polvere per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 88 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 11 microgrammi di glicopirronio bromuro).

Ogni dose preimpostata contiene 100 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 12,5 microgrammi di glicopirronio bromuro).

Eccipiente con effetti noti:

Ogni inalazione contiene 9,9 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione

Polvere di colore da bianco a quasi bianco contenuta in un inalatore bianco (NEXThaler).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia di mantenimento in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa per i quali l'associazione di un corticosteroide inalatorio e un beta2-agonista a lunga durata d'azione o l'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione non costituiscano un trattamento adeguato (per gli effetti sul controllo dei sintomi e la prevenzione delle riacutizzazioni, vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di due inalazioni due volte al giorno.

La dose massima è di due inalazioni due volte al giorno.

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni).

Compromissione renale

Trimbow può essere usato alla dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale da lieve (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] da ≥ 50 a < 80 mL/min/1,73 m²) a moderata (GFR da ≥ 30 a < 50 mL/min/1,73 m²). L'uso in pazienti con compromissione renale severa (GFR < 30 mL/min/1,73 m²) o nefropatia in stadio terminale (GFR < 15 mL/min/1,73 m²) con necessità di

dialisi, specialmente se associata ad una riduzione significativa del peso corporeo, deve essere considerato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non esistono dati specifici sull'uso di Trimbow in pazienti con compromissione epatica severa (classificata come di classe C di Child-Pugh) e il medicinale deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Trimbow nella popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni) per l'indicazione broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Modo di somministrazione

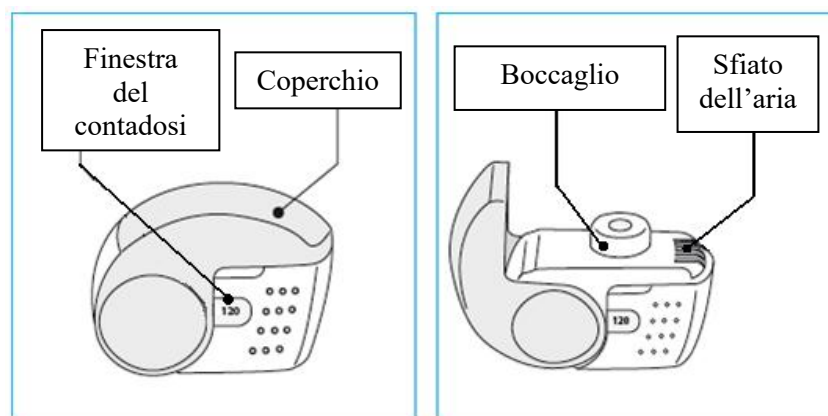
Per uso inalatorio.

L'inalatore è attivato dal respiro. Per assicurare una somministrazione corretta del medicinale, un medico o un altro operatore sanitario deve mostrare al paziente come usare correttamente l'inalatore e verificare regolarmente che il paziente usi una tecnica inalatoria adeguata (vedere le "Istruzioni per l'uso" riportate di seguito).

I pazienti devono essere istruiti a leggere con attenzione il foglio illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso in esso contenute.

Dopo ogni inalazione, il paziente deve sciacquarsi la bocca, fare gargarismi con acqua senza ingerirla o lavarsi i denti (vedere paragrafo 4.4).

Istruzioni per l'uso



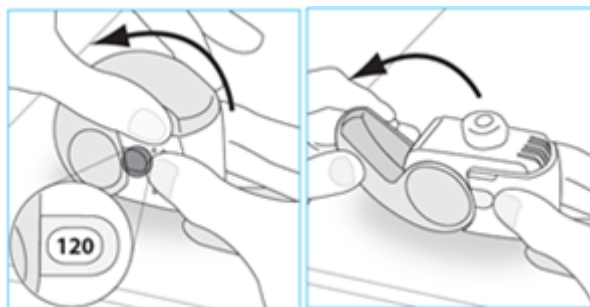
Informare il paziente quando utilizza un inalatore nuovo:

- Se la bustina non è sigillata o è danneggiata o se l'inalatore appare rotto o danneggiato, il paziente deve restituirlo al farmacista che glielo ha fornito e procurarsene uno nuovo.
- Il paziente deve annotare la data di apertura della bustina sull'etichetta della scatola.
- La finestra del contadosi deve indicare "120". Se il numero è inferiore a "120", il paziente deve restituire l'inalatore alla persona che glielo ha fornito e procurarsene uno nuovo.

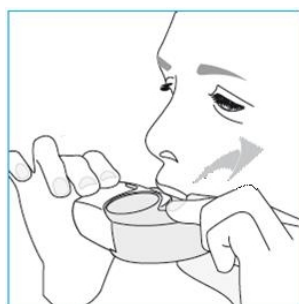
Uso dell'inalatore:

Il paziente deve stare in piedi o seduto in posizione eretta quando inala dall'inalatore. È necessario seguire questi passaggi:

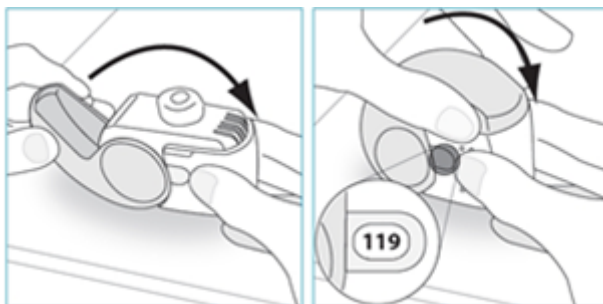
1. Il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale, controllare il numero di dosi (qualsiasi numero compreso tra "1" e "120" indica che restano delle dosi) e aprire completamente il coperchio.



2. Il paziente deve espirare lentamente e il più profondamente possibile senza sforzo, al fine di svuotare i polmoni.
3. Il paziente deve mettere le labbra intorno al boccaglio, senza coprire lo sfianto dell'aria o soffiarcisi dentro.
4. Il paziente deve inspirare con forza e profondamente attraverso la bocca. Potrebbe notare un sapore particolare o udire o avvertire un clic quando assume la dose.



5. Il paziente deve quindi togliere l'inalatore dalla bocca, trattenere il respiro il più a lungo possibile senza sforzarsi (5-10 secondi) e quindi espirare lentamente. Il paziente non deve espirare nell'inalatore.
6. Dopo l'uso, il paziente deve rimettere l'inalatore in posizione verticale, chiudere completamente il coperchio e controllare il contadosi per assicurarsi che indichi una unità in meno.



7. Se deve assumere un'altra dose, il paziente deve ripetere i passaggi da 1 a 6.

NOTA: il numero di inalazioni indicato nella finestra dell'involucro non diminuisce chiudendo il coperchio se il paziente non ha inalato attraverso l'inalatore. Il paziente deve essere istruito ad aprire il coperchio dell'inalatore solo quando necessario. Nel caso in cui il paziente abbia aperto l'inalatore ma non abbia inalato, e il coperchio sia chiuso, la dose viene riportata nel serbatoio per la polvere all'interno dell'inalatore; la dose successiva potrà essere inalata in sicurezza.

Pulizia

Non è normalmente necessario procedere a una pulizia regolare dell'inalatore. Il paziente può pulire l'inalatore dopo l'uso con un panno o un fazzoletto asciutto, ma non con acqua o altri liquidi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non destinato all'uso in situazioni acute

Questo medicinale non è indicato per il trattamento degli episodi acuti di broncospasmo o di un peggioramento acuto della malattia (cioè come terapia di emergenza).

Ipersensibilità

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità immediata dopo la somministrazione. Se si manifestano segni indicativi di una reazione allergica, in particolare angioedema (comprendente difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore della lingua, delle labbra e del viso), orticaria o eruzione cutanea, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e deve essere avviata una terapia alternativa.

Broncospasmo paradossso

Dopo la somministrazione può manifestarsi un broncospasmo paradossso, con aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea. Questo fenomeno deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore inalatorio ad azione rapida (sintomatico). Il trattamento deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere visitato e, se necessario, deve essere avviata una terapia alternativa.

Peggioramento della malattia

Si raccomanda di non interrompere improvvisamente il trattamento. Se il paziente ritiene che il trattamento sia inefficace, deve proseguire la terapia ma rivolgersi al medico. Un uso più frequente di broncodilatatori sintomatici indica un peggioramento della malattia di base e impone una nuova valutazione della terapia. Un improvviso o progressivo deterioramento dei sintomi è potenzialmente pericoloso per la vita e il paziente necessita di un controllo medico urgente.

Effetti cardiovascolari

A causa della presenza di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e di un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione, Trimbow deve essere usato con cautela in pazienti affetti da aritmie cardiache, in particolare blocco atrioventricolare di terzo grado e tachiaritmie (battito cardiaco accelerato e/o irregolare, inclusa fibrillazione atriale), stenosi aortica sottovalvolare idiopatica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, cardiopatia severa (in particolare infarto miocardico acuto, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca congestizia), patologie vascolari occlusive (in particolare arteriosclerosi), ipertensione arteriosa e aneurisma.

Usare cautela anche nel trattamento di pazienti con prolungamento noto o sospetto dell'intervallo QTc (QTc > 450 millisecondi negli uomini o > 470 millisecondi nelle donne), sia congenito, sia indotto da medicinali. I pazienti affetti dalle patologie cardiovascolari illustrate sopra sono stati esclusi dagli studi clinici condotti con Trimbow.

Se è prevista un'anestesia con anestetici alogenati, bisogna assicurarsi che Trimbow non venga usato per almeno 12 ore prima dell'inizio dell'anestesia, perché esiste il rischio di aritmie cardiache.

È necessaria cautela anche durante il trattamento di pazienti affetti da tireotossicosi, diabete mellito, feocromocitoma e ipokaliemia non trattata.

Polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stato osservato in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi.

Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO.

I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO severa.

Effetti sistemici dei corticosteroidi

Con qualsiasi corticosteroide inalatorio possono manifestarsi effetti sistemici, in particolare in caso di dosi elevate prescritte per periodi prolungati. La dose giornaliera di Trimbow corrisponde a una dose media di corticosteroidi inalatori; inoltre, tali effetti sono molto meno probabili che in caso di somministrazione di corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici comprendono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita, riduzione della densità minerale ossea e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali comprendenti iperattività psicomotoria, disturbo del sonno, ansia, depressione o aggressione (in particolare nei bambini). È quindi importante che il paziente venga controllato a intervalli regolari.

Trimbow deve essere somministrato con prudenza nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e nei pazienti con infezioni micotiche e virali delle vie respiratorie.

Ipokaliemia

La terapia con beta2-agonisti può indurre un'ipokaliemia potenzialmente grave, da cui possono derivare effetti avversi cardiovascolari. Si raccomanda particolare cautela nei pazienti affetti da malattia severa, perché questo effetto può essere potenziato dall'ipossia. L'ipokaliemia può essere potenziata anche da un trattamento concomitante con altri medicinali in grado di indurre ipokaliemia, come i derivati xantini, gli steroidi e i diuretici (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda cautela anche qualora si utilizzino diversi broncodilatatori sintomatici. In queste situazioni si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di potassio.

Iperglicemia

L'inalazione di formoterolo può far aumentare i livelli glicemici. Pertanto, nei pazienti diabetici, la glicemia deve essere monitorata durante il trattamento come previsto dalle linee guida approvate.

Effetto anticolinergico

Glicopirronio deve essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, iperplasia prostatica o ritenzione urinaria. I pazienti devono essere informati in merito ai segni e sintomi del glaucoma acuto ad angolo chiuso e istruiti a interrompere il trattamento e a rivolgersi immediatamente al medico qualora si manifesti uno qualsiasi di questi segni e sintomi.

Inoltre, a causa dell'effetto anticolinergico di glicopirronio, la co-somministrazione a lungo termine con altri medicinali contenenti anticolinergici non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con compromissione renale severa

Nei pazienti con compromissione renale severa, compresi quelli con nefropatia in stadio terminale che richiede la dialisi, in particolare se associata a una riduzione significativa del peso corporeo, Trimbow deve essere usato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere monitorati in merito a potenziali reazioni avverse.

Pazienti con compromissione epatica severa

Nei pazienti con compromissione epatica severa, Trimbrow deve essere usato soltanto se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere monitorati in merito a potenziali reazioni avverse.

Prevenzione delle infezioni orofaringee

Per ridurre il rischio di infezioni orofaringee da Candida, i pazienti vanno istruiti a sciacquarsi la bocca, fare gargarismi con acqua senza deglutirla o lavarsi i denti dopo l'inalazione della dose prescritta.

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Contenuto di lattosio

Questo medicinale contiene lattosio.

Il lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte, che possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Poiché glicopirronio viene eliminato principalmente per via renale, sono possibili interazioni con medicinali che hanno effetti sui meccanismi di escrezione renale (vedere paragrafo 5.2). L'effetto dell'inibizione del trasporto dei cationi organici (con cimetidina utilizzata come inibitore sonda dei trasportatori OCT2 e MATE1) nei reni sulla disposizione di glicopirronio inalatorio, ha evidenziato un aumento limitato, pari al 16%, della sua esposizione sistemica totale (AUC_{0-t}) e una lieve riduzione della clearance renale, pari al 20%, a seguito della co-somministrazione di cimetidina.

Beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo del CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale, le interazioni sono improbabili; tuttavia, poiché non può essere esclusa la possibilità di effetti sistemici con l'utilizzo concomitante di inibitori forti del CYP3A (ad esempio ritonavir, cobicistat) si raccomanda di prestare attenzione e di monitorare adeguatamente l'uso di tali medicinali.

Interazioni farmacodinamiche

Correlate a formoterolo

Non devono essere utilizzati i beta-bloccanti non cardioselettivi (compresi i colliri) nei pazienti trattati con formoterolo inalatorio. Se vengono somministrati per motivi impellenti, l'effetto di formoterolo verrà ridotto o annullato.

L'uso concomitante di altri medicinali beta-adrenergici può avere effetti additivi; pertanto, è necessaria cautela quando altri medicinali beta-adrenergici sono prescritti in concomitanza con formoterolo.

Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, antistaminici, inibitori delle monoaminossidasi, antidepressivi triciclici e fenotiazine può prolungare l'intervallo QT e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcol possono alterare la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta2-agonisti.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminossidasi, inclusi medicinali con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, può accelerare le reazioni ipertensive.

C'è un elevato rischio di aritmie in pazienti sottoposti simultaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.

Il trattamento concomitante con derivati xantini, steroidi o diuretici può potenziare un possibile effetto ipokaliemico dei beta2-agonisti (vedere paragrafo 4.4). L'ipokaliemia può aumentare la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici.

Correlate a glicopirronio

La co-somministrazione a lungo termine di Trimbow con altri medicinali contenenti anticolinergici non è stata studiata e pertanto non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Trimbow in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). È noto che i glucocorticoidi hanno effetti nelle fasi precoci della gravidanza, mentre i beta2-agonisti come formoterolo hanno effetti tocolitici. Pertanto, a scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Trimbow durante la gravidanza e il travaglio.

Trimbow deve essere usato durante la gravidanza soltanto se i benefici attesi per la paziente superano il potenziale rischio per il feto. I lattanti e i neonati delle donne che ricevono dosi considerevoli devono essere tenuti sotto osservazione in merito alla soppressione surrenalica.

Allattamento

Non esistono dati clinici rilevanti sull'uso di Trimbow durante l'allattamento negli esseri umani.

I glucocorticoidi sono escreti nel latte materno. È ragionevole presumere che anche beclometasone dipropionato e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Non è noto se formoterolo o glicopirronio (e i loro metaboliti) siano escreti nel latte materno, ma sono stati riscontrati nel latte di animali in allattamento. Gli anticolinergici come glicopirronio potrebbero inibire la lattazione.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Trimbow tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Con Trimbow non sono stati condotti studi specifici relativi alla sicurezza per la fertilità umana. Gli studi sugli animali hanno mostrato una riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Trimbow non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In uno studio della durata di 4 settimane, il profilo di sicurezza di Trimbow polvere per inalazione è risultato simile a quello osservato per Trimbow soluzione pressurizzata.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente in pazienti affetti da BPCO o asma con Trimbow soluzione pressurizzata sono, rispettivamente, disfonia (0,3% e 1,5%) e candidiasi orale (0,8% e 0,3%), che sono normalmente associate ai corticosteroidi inalatori, spasmi muscolari (0,4% e 0,2%) attribuibili al beta2-agonista a lunga durata d'azione, e bocca secca (0,4% e 0,5%), un tipico effetto anticolinergico. Analogamente, è stata segnalata bocca secca in 2 pazienti (0,6%) trattati con Trimbow polvere per inalazione. Nei pazienti asmatici, le reazioni avverse tendono a concentrarsi nei primi 3 mesi successivi all'inizio della terapia e diventano meno frequenti con l'uso a lungo termine (dopo 6 mesi di trattamento).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono riportate le reazioni avverse associate a beclometasone dipropionato/formoterolo/glicopirronio verificatesi durante gli studi clinici e l'esperienza post-marketing, e le reazioni avverse riferite per i singoli componenti in commercio, elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e in ordine di frequenza.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Polmonite (in pazienti con BPCO), faringite, candidiasi orale, infezione delle vie urinarie ¹ , rinofaringite ¹	Comune
	Influenza ¹ , infezione micotica della bocca, candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, (oro)faringite micotica, sinusite ¹ , rinite ¹ , gastroenterite ¹ , candidiasi vulvovaginale ¹	Non comune
	Infezione micotica delle vie respiratorie inferiori	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Granulocitopenia ¹	Non comune
	Trombocitopenia ¹	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Dermatite allergica ¹	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità comprendenti eritema, edema delle labbra, edema della faccia, edema oculare e edema della faringe	Raro
Patologie endocrine	Soppressione surrenalica ¹	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia, iperglicemia	Non comune
	Appetito ridotto	Raro
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza ¹	Non comune
	Iperattività psicomotoria ¹ , disturbo del sonno ¹ , ansia, depressione ¹ , aggressione ¹ , comportamento anormale (prevalentemente nei bambini) ¹	Frequenza non nota
	Insonnia	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Tremore, capogiro, disgeusia ¹ , ipoestesia ¹	Non comune
	Ipersonnia	Raro
Patologie dell'occhio	Visione, offuscata ¹ (vedere anche il paragrafo 4.4)	Frequenza non nota
	Glaucoma ¹ , cataratta ¹	Molto raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otosalpingite ¹	Non comune
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale, QT dell'elettrocardiogramma prolungato, tachicardia, tachiaritmia ¹ , palpitazioni	Non comune
	Angina pectoris (stabile ¹ e instabile), extrasistoli (ventricolari ¹ e sopraventricolari), ritmo nodale, bradicardia sinusale	Raro

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Patologie vascolari	Iperemia ¹ , rossore ¹ , ipertensione	Non comune
	Stravaso di sangue	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia	Comune
	Crisi asmatica ¹ , tosse, tosse produttiva ¹ , irritazione della gola, epistassi ¹ , eritema della faringe	Non comune
	Broncospasmo paradossale ¹ , esacerbazione dell'asma, dolore orofaringeo, infiammazione faringea, gola secca	Raro
	Dispnea ¹	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea ¹ , bocca secca, disfagia ¹ , nausea, dispepsia ¹ , sensazione di bruciore alle labbra ¹ , carie dentaria ¹ , stomatite (aftosa)	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ¹ , orticaria, prurito, iperidrosi ¹	Non comune
	Angioedema ¹	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, mialgia, dolore agli arti ¹ , dolore toracico muscoloscheletrico ¹	Non comune
	Ritardo della crescita ¹	Molto raro
Patologie renali e urinarie	Disuria, ritenzione urinaria, nefrite ¹	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ¹	Non comune
	Astenia	Raro
	Edema periferico ¹	Molto raro
Esami diagnostici	Proteina C-reattiva aumentata ¹ , conta delle piastrine aumentata ¹ , acidi grassi liberi aumentati ¹ , insulina ematica aumentata ¹ , corpi chetonici ematici aumentati ¹ , cortisolo diminuito ¹	Non comune
	Pressione arteriosa aumentata ¹ , pressione arteriosa ridotta ¹	Raro
	Densità ossea ridotta ¹	Molto raro

¹ Reazioni avverse segnalate nell'RCP di almeno uno dei singoli componenti, ma non osservate come reazioni avverse nello sviluppo clinico di Trimbow

Tra le reazioni avverse osservate, le seguenti sono tipicamente associate a:

Beclometasone dipropionato

Polmonite, infezioni micotiche orali, infezione micotica delle vie respiratorie inferiori, disfonia, irritazione della gola, iperglicemia, disturbi psichiatrici, cortisolo diminuito, visione offuscata.

Formoterolo

Ipokaliemia, iperglicemia, tremore, palpitazioni, spasmi muscolari, QT dell'elettrocardiogramma prolungato, pressione arteriosa aumentata, pressione arteriosa ridotta, fibrillazione atriale, tachicardia, tachiaritmia, angina pectoris (stabile e instabile), extrasistoli ventricolari, ritmo nodale.

Glicopirronio

Glaucoma, fibrillazione atriale, tachicardia, palpitazioni, bocca secca, carie dentaria, disuria, ritenzione urinaria, infezione delle vie urinarie.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di Trimbow può indurre segni e sintomi dovuti alle azioni farmacologiche dei singoli componenti, compresi quelli osservati in caso di sovradosaggio di altri beta2-agonisti o anticolinergici, e compatibili con i noti effetti di classe dei corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.4). In caso di sovradosaggio, i sintomi del paziente devono essere trattati con misure di supporto e, se necessario, con un monitoraggio adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le malattie ostruttive delle vie aeree, adrenergici in combinazione con anticolinergici, incluse le combinazioni triple con corticosteroidi. Codice ATC: R03AL09.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Trimbow contiene beclometasone dipropionato, formoterolo e glicopirronio (BDP/FF/G) in una formulazione in polvere anidra da cui deriva un aerosol extrafine con particelle extrafini e codeposizione dei tre componenti. Le particelle aerosol di Trimbow sono in media molto più piccole delle particelle erogate con formulazioni non extrafini. Per beclometasone dipropionato, ciò determina un effetto più marcato rispetto a quello delle formulazioni con distribuzione non extrafine delle dimensioni delle particelle (100 microgrammi di beclometasone dipropionato extrafine in Trimbow equivalgono a 250 microgrammi di beclometasone dipropionato in formulazione non extrafine).

Beclometasone dipropionato

Beclometasone dipropionato somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di attività antiinfiammatoria tipica dei glucocorticoidi a livello del polmone. I glucocorticoidi sono ampiamente usati per sopprimere l'infiammazione nelle malattie infiammatorie croniche delle vie aeree. La loro azione è mediata dal legame ai recettori dei glucocorticoidi nel citoplasma, con conseguente aumento della trascrizione di geni codificanti proteine antinfiammatorie.

Formoterolo

Formoterolo è un agonista selettivo beta-2-adrenergico che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale in pazienti con ostruzioni reversibili delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge rapidamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalazione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose.

Glicopirronio

Glicopirronio è un antagonista ad alta affinità e lunga durata d'azione del recettore muscarinico (anticolinergico) usato per via inalatoria come trattamento broncodilatatore. Glicopirronio agisce tramite il blocco dell'azione broncocostrittrice dell'acetilcolina sulle cellule muscolari lisce delle vie aeree, e quindi dilata le vie aeree. Glicopirronio bromuro è un antagonista ad alta affinità dei recettori muscarinici, con selettività maggiore di oltre 4 volte nei confronti dei recettori M3 umani rispetto al recettore M2 umano, come è stato dimostrato.

Efficacia e sicurezza clinica

Trimbow polvere per inalazione

Il programma di sviluppo di Trimbow polvere per inalazione è stato condotto con BDP/FF/G 88/5/9 e comprendeva uno studio di non inferiorità di 4 settimane. Lo studio TRI-D è stato uno studio *cross-over* a 3 periodi multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, *double-dummy*, con controllo attivo, che ha confrontato 3 periodi di trattamento di 4 settimane ciascuno con BDP/FF/G polvere per inalazione, BDP/FF/G soluzione pressurizzata per inalazione o una combinazione a dose fissa di beclometasone

dipropionato e formoterolo 100/6 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione, ciascuno somministrato in 2 inalazioni due volte al giorno, separate da periodi di washout di 2 settimane in pazienti con BPCO stabile, da moderata a severa. Gli endpoint co-primari di efficacia erano la variazione rispetto al basale del valore di volume espiratorio massimo in 1 secondo (FEV_1) AUC_{0-12h} normalizzato per il tempo e di *trough* FEV_1 dopo 24 ore il giorno 28.

Effetti sulla funzione polmonare

Sono stati randomizzati 366 pazienti. La non inferiorità di BDP/FF/G polvere per inalazione rispetto a BDP/FF/G soluzione pressurizzata per inalazione è stata dimostrata per entrambi gli endpoint co-primari, con i limiti inferiori dell'intervallo di confidenza delle differenze medie aggiustate al di sopra della soglia di non inferiorità di -50 mL; le differenze medie aggiustate (IC 95%) erano -20 mL (-35; -6) per FEV_1 AUC_{0-12h} e 3 mL (-15; 20) per *trough* FEV_1 dopo 24 ore il giorno 28.

Sia BDP/FF/G polvere per inalazione sia BDP/FF/G soluzione pressurizzata per inalazione hanno migliorato significativamente il valore di FEV_1 AUC_{0-12h} rispetto alla combinazione a dose fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo soluzione pressurizzata per inalazione, rispettivamente di 85 mL (IC 95%: 70; 99) e di 105 mL (IC 95%: 90; 120) ($p < 0,001$ per entrambi).

Flusso inspiratorio

È stato condotto uno studio in aperto con placebo per verificare che il flusso inspiratorio che può essere generato attraverso l'inalatore non è influenzato dall'età, dalla malattia e dalla severità della malattia del paziente e quindi che è possibile ottenere in tutti i pazienti l'attivazione e l'erogazione dei principi attivi dal dispositivo. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti di ogni gruppo di età e di malattia in grado di attivare l'inalatore. Hanno partecipato allo studio 89 pazienti, di età compresa tra 5 e 84 anni, inclusi pazienti con asma moderato e severo (FEV_1 previsto $> 60\%$ e $\leq 60\%$, rispettivamente) e pazienti con BPCO moderata e severa (FEV_1 previsto $\geq 50\%$ e $< 50\%$, rispettivamente). Tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, dalla malattia e dalla severità della malattia, sono stati in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente ad attivare l'inalatore. In un altro studio in aperto con placebo, pazienti con BPCO da lieve a severa, indipendentemente dalla loro limitazione funzionale, sono stati in grado di attivare e di usare efficacemente l'inalatore.

Trimbow soluzione pressurizzata

Il programma di sviluppo di Trimbow soluzione pressurizzata nella BPCO è stato condotto con BDP/FF/G 87/5/9 e comprendeva due studi di 52 settimane con controllo attivo. Nello studio TRILOGY, BDP/FF/G è stato confrontato con una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo 100/6 microgrammi, due inalazioni due volte al giorno (1.368 pazienti randomizzati). Nello studio TRINITY, BDP/FF/G è stato confrontato con tiotropio 18 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno; inoltre, gli effetti sono stati valutati rispetto a una tripla associazione estemporanea composta da una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo 100/6 microgrammi (corrispondente a una dose erogata di 84,6/5,0 microgrammi), due inalazioni due volte al giorno, più tiotropio 18 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno (2.691 pazienti randomizzati). Lo studio TRIBUTE ha confrontato BDP/FF/G con una associazione fissa di indacaterolo/glicopirronio 85/43 microgrammi polvere per inalazione, capsula rigida, una inalazione una volta al giorno (1.532 pazienti randomizzati).

Riduzione delle esacerbazioni della BPCO

BDP/FF/G ha ridotto la percentuale di esacerbazioni moderate o severe nelle 52 settimane del 23% in confronto a una combinazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo (percentuale: 0,41 contro 0,53 eventi per paziente/anno; $p = 0,005$), del 20% in confronto a tiotropio (percentuale: 0,46 contro 0,57 eventi per paziente/anno; $p = 0,003$) e del 15% in confronto a una combinazione fissa di indacaterolo e glicopirronio (percentuale: 0,50 contro 0,59 eventi per paziente/anno; $p = 0,043$). Non sono state osservate differenze nel confronto tra BDP/FF/G e la tripla associazione estemporanea composta da una combinazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo più tiotropio (percentuale di esacerbazioni moderate o severe: 0,46 contro 0,45 eventi per paziente/anno).

Effetti sulla funzione polmonare

In confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo, BDP/FF/G ha migliorato il FEV₁ pre-dose di 71 mL dopo 28 giorni, di 81 mL dopo 26 settimane di trattamento e di 63 mL dopo 52 settimane di trattamento. In confronto a tiotropio, BDP/FF/G ha migliorato il FEV₁ pre-dose di 51 mL dopo 26 settimane di trattamento e di 61 mL dopo 52 settimane di trattamento. Questi miglioramenti erano statisticamente significativi ($p < 0,001$). In confronto a una associazione fissa di indacaterolo e glicopirronio, BDP/FF/G ha migliorato il FEV₁ medio pre-dose di 22 mL ($p=0,018$) nel periodo di trattamento di 52 settimane. Miglioramenti simili, sebbene statisticamente non significativi, sono stati osservati alle settimane 26 e 52.

Non sono state osservate differenze nel confronto tra BDP/FF/G e la tripla associazione estemporanea composta da una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo più tiotropio (differenza di 3 mL del FEV₁ pre-dose dopo 52 settimane di trattamento).

Effetti sui sintomi

BDP/FF/G era superiore in misura statisticamente significativa in confronto a una associazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo, in confronto a tiotropio e in confronto a una associazione fissa di indacaterolo e glicopirronio in termini di miglioramento della qualità di vita (misurata tramite il punteggio totale nel *Saint George Respiratory Questionnaire* – SGRQ).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Trimbow in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Trimbow - associazione fissa

La farmacocinetica di beclometasone dipropionato (e del suo metabolita attivo beclometasone 17-monopropionato), formoterolo e glicopirronio bromuro è stata studiata in uno studio di farmacocinetica condotto su soggetti sani confrontando Trimbow polvere per inalazione con la formulazione in soluzione pressurizzata, che erogano entrambi beclometasone dipropionato, formoterolo fumarato e glicopirronio bromuro al dosaggio di 100/6/12,5 µg/inalazione (8 inalazioni corrispondono a una dose totale di 800/48/100 µg). L'esposizione sistemica totale relativa è stata valutata senza usare l'ingestione di carbone vegetale attivo per tenere conto del principio attivo assorbito sia dal polmone sia dal tratto gastrointestinale, mentre la biodisponibilità polmonare relativa è stata studiata usando l'ingestione di carbone vegetale attivo per escludere l'assorbimento del principio attivo dal tratto gastrointestinale.

Beclometasone dipropionato è stato rapidamente assorbito mostrando un picco della concentrazione plasmatica 10 min post-dose sia per Trimbow polvere per inalazione sia per Trimbow soluzione pressurizzata per inalazione. La somministrazione della polvere per inalazione ha determinato un aumento dell'esposizione sistemica totale (1,2 volte per la C_{max} e 2,4 volte per l' AUC_{0-t}) e della biodisponibilità polmonare (1,3 volte per la C_{max} e 2,5 volte per l' AUC_{0-t}) in confronto alla soluzione pressurizzata. Beclometasone 17-monopropionato si è formato rapidamente mostrando un picco di concentrazione plasmatica circa 15-30 min dopo la somministrazione del medicinale. La somministrazione della polvere per inalazione ha determinato un'esposizione sistemica totale leggermente inferiore rispetto alla soluzione pressurizzata (-17% per la C_{max} e -16% per l' AUC_{0-t}) mentre la biodisponibilità polmonare è stata equivalente per l' AUC_{0-t} e leggermente inferiore per la C_{max} (-13%).

Formoterolo è stato rapidamente assorbito mostrando un picco di concentrazione plasmatica 10 min post-dose sia per la polvere per inalazione sia per la soluzione pressurizzata per inalazione. La somministrazione della polvere per inalazione ha determinato un aumento dell'esposizione sistemica totale (1,6 volte per la C_{max} e 1,2 volte per l' AUC_{0-t}) e della biodisponibilità polmonare (1,8 volte per la C_{max} e 1,9 volte per l' AUC_{0-t}) in confronto alla soluzione pressurizzata.

Il profilo farmacocinetico di glicopirronio bromuro è stato caratterizzato da un rapido assorbimento con il raggiungimento della concentrazione plasmatica di picco 10 min post-dose sia per la polvere per

inalazione sia per la soluzione pressurizzata per inalazione. L'esposizione sistemica totale è risultata equivalente per la polvere per inalazione e per la soluzione pressurizzata ma è stata 2,2 volte superiore quando valutata alla concentrazione massima. La biodisponibilità polmonare è stata superiore per la polvere per inalazione, con un aumento di 2,9 volte della C_{max} e di 1,2 volte dell' AUC_{0-t} .

Effetti della compromissione renale

L'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) a beclometasone dipropionato, al suo metabolita beclometasone 17-monopropionato e a formoterolo non è risultata alterata in caso di compromissione renale da lieve a severa. Per glicopirronio non sono state osservate alterazioni nei soggetti con compromissione renale lieve e moderata. Tuttavia, è stato osservato un aumento fino a 2,5 volte dell'esposizione sistemica totale nei soggetti con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 30 mL/min/1,73 m²), dovuto a una riduzione significativa della quantità escreta nelle urine (riduzione del 90% circa della clearance renale di glicopirronio). Le simulazioni effettuate con un modello farmacocinetico hanno mostrato che, anche quando le covariate avevano valori estremi (peso corporeo inferiore a 40 kg e contemporaneamente velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 27 mL/min/1,73 m²), l'esposizione ai principi attivi di Trimbrow rimane approssimativamente 2,5 volte superiore rispetto all'esposizione in un paziente tipico con valori mediani delle covariate.

Beclometasone dipropionato

Beclometasone dipropionato è un profarmaco a bassa affinità di legame con il recettore dei glucocorticoidi e viene idrolizzato da enzimi esterasici al metabolita attivo beclometasone 17-monopropionato, dotato di una maggiore attività antinfiammatoria topica rispetto al profarmaco beclometasone dipropionato.

Assorbimento, distribuzione e biotrasformazione

Beclometasone dipropionato inalatorio è rapidamente assorbito dai polmoni; prima dell'assorbimento, viene ampiamente convertito in beclometasone 17-monopropionato da parte di enzimi esterasici presenti nella maggior parte dei tessuti. La disponibilità sistemica del metabolita attivo deriva dall'assorbimento polmonare (36%) e da quello gastrointestinale della dose ingerita. La biodisponibilità di beclometasone dipropionato ingerito è trascurabile; tuttavia, la conversione presistemica in beclometasone 17-monopropionato fa sì che il 41% della dose sia assorbito sotto forma di metabolita attivo. Vi è un incremento pressoché lineare dell'esposizione sistemica con l'aumento della dose inalata. La biodisponibilità assoluta dopo inalazione è, rispettivamente, del 2% e 62% circa della dose nominale per beclometasone dipropionato immodificato e beclometasone 17-monopropionato. Dopo somministrazione endovenosa, la disposizione di beclometasone dipropionato e del metabolita attivo è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (rispettivamente 150 e 120 L/h), con un basso volume di distribuzione allo stato stazionario per beclometasone dipropionato (20 L) e una più ampia distribuzione tissutale per il metabolita attivo (424 L). Il legame con le proteine plasmatiche è moderatamente elevato.

Eliminazione

L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione di beclometasone dipropionato e avviene prevalentemente sotto forma di metaboliti polari. L'escrezione renale di beclometasone dipropionato e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'emivita di eliminazione terminale è, rispettivamente, di 0,5 ore e 2,7 ore per beclometasone dipropionato e beclometasone 17-monopropionato.

Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica di beclometasone dipropionato in pazienti con compromissione epatica non è stata studiata ma, dal momento che beclometasone dipropionato è metabolizzato molto rapidamente dagli enzimi esterasici presenti nel liquido intestinale, nel siero, nei polmoni e nel fegato, con formazione dei prodotti più polari quali beclometasone 21-monopropionato, beclometasone 17-monopropionato e beclometasone, non si ritiene che la compromissione epatica modifichi la farmacocinetica e il profilo di sicurezza di beclometasone dipropionato.

Formoterolo

Assorbimento e distribuzione

Dopo inalazione, formoterolo è assorbito sia attraverso i polmoni, sia attraverso il tratto gastrointestinale. La frazione della dose inalata che viene ingerita dopo somministrazione con un inalatore predosato può essere compresa tra il 60% e il 90%. Almeno il 65% della frazione ingerita è assorbito attraverso il tratto gastrointestinale. Il picco della concentrazione plasmatica della sostanza attiva immodificata è raggiunto entro 0,5-1 ora dopo somministrazione orale. Il legame di formoterolo con le proteine plasmatiche è del 61-64% e il 34% è legato all'albumina. Non è stata osservata una saturazione del legame nell'intervallo di concentrazione raggiunto con dosi terapeutiche. L'emivita di eliminazione misurata dopo somministrazione orale è di 2-3 ore. L'assorbimento di formoterolo è lineare dopo l'inalazione di dosi da 12 a 96 microgrammi di formoterolo.

Biotrasformazione

Formoterolo è ampiamente metabolizzato e la via metabolica principale prevede la coniugazione diretta in corrispondenza del gruppo fenolico idrossilico. Il coniugato con acido glucuronico è inattivo. La seconda via metabolica principale prevede la O-demetilazione seguita da coniugazione in corrispondenza del gruppo fenolico 2'-idrossilico. Gli isoenzimi CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 del citocromo P450 sono coinvolti nella O-demetilazione di formoterolo. Il fegato sembra essere la sede metabolica principale. Formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 a concentrazioni rilevanti dal punto vista terapeutico.

Eliminazione

L'escrezione urinaria cumulativa di formoterolo dopo inalazione singola con un inalatore a polvere secca è aumentata in modo lineare con dosi da 12 a 96 microgrammi. In media, rispettivamente l'8% e il 25% della dose è stato escreto sotto forma di formoterolo immodificato e totale. In base alle concentrazioni plasmatiche misurate dopo inalazione di una dose singola di 120 microgrammi da parte di 12 soggetti sani, l'emivita di eliminazione terminale media è stata di 10 ore. Gli enantiomeri (R,R) e (S,S) costituivano, rispettivamente, il 40% e il 60% circa del principio attivo immodificato escreto nelle urine. La percentuale relativa dei due enantiomeri è rimasta costante nell'intervallo di dose studiato e non vi è stata alcuna evidenza di un accumulo relativo di un enantiomero rispetto all'altro dopo somministrazioni ripetute. Dopo somministrazione orale (40-80 microgrammi), il 6%-10% della dose è stato recuperato nelle urine di soggetti sani sotto forma di sostanza attiva immodificata; fino all'8% della dose è stato recuperato sotto forma di glucuronide. Un totale del 67% di una dose orale di formoterolo è escreto nelle urine (prevalentemente sotto forma di metaboliti) e la parte rimanente è escreta nelle feci. La clearance renale di formoterolo è di 150 mL/min.

Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica di formoterolo non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica; tuttavia, poiché formoterolo è eliminato prevalentemente tramite metabolismo epatico, si prevede un aumento dell'esposizione nei pazienti con compromissione epatica severa.

Glicopirronio

Assorbimento e distribuzione

Glicopirronio ha una struttura ad ammonio quaternario che ne limita il passaggio attraverso le membrane biologiche e determina un assorbimento gastrointestinale lento, variabile e incompleto. Dopo inalazione di glicopirronio, la biodisponibilità polmonare è stata del 10,5% (con ingestione di carbone vegetale attivo) mentre la biodisponibilità assoluta è stata del 12,8% (senza ingestione di carbone vegetale attivo): questo conferma il limitato assorbimento gastrointestinale e indica che più dell'80% dell'esposizione sistemica a glicopirronio è dovuto all'assorbimento polmonare. Dopo inalazione ripetuta, due volte al giorno, di dosi comprese tra 12,5 e 50 microgrammi tramite inalatore predosato pressurizzato da parte di pazienti affetti da BPCO, glicopirronio ha presentato una farmacocinetica lineare con scarso accumulo sistemico allo stato stazionario (rapporto di accumulo mediano 2,2-2,5).

Il volume di distribuzione apparente (V_z) di glicopirronio inalatorio era aumentato in confronto all'infusione endovenosa (6.420 L contro 323 L), il che rispecchia l'eliminazione più lenta dopo inalazione.

Biotrasformazione

Il pattern metabolico di glicopirronio *in vitro* (microsomi epatici ed epatociti umani, di cane, ratto, topo e coniglio) era simile nelle varie specie e la reazione metabolica principale era l'idrossilazione in corrispondenza dell'anello fenile o ciclopentile. È stato mostrato che il CYP2D6 è l'unico enzima responsabile del metabolismo di glicopirronio.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione media di glicopirronio in volontari sani era di circa 6 ore dopo iniezione endovenosa, mentre dopo inalazione in pazienti affetti da BPCO era compresa tra 5 e 12 ore allo stato stazionario. Dopo una singola iniezione endovenosa di glicopirronio, il 40% della dose è stato escreto nelle urine entro 24 ore. Nei pazienti con BPCO che ricevevano somministrazioni ripetute due volte al giorno di glicopirronio inalatorio, la frazione di dose escreta nelle urine era compresa tra il 13,0% e il 14,5% allo stato stazionario. La clearance renale media era simile nell'intervallo delle dosi analizzate e dopo inalazione singola e ripetuta (intervallo 281-396 mL/min).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sicurezza farmacologica

In uno studio di inalazione con telemetria nel cane, il sistema cardiovascolare ha rappresentato il sistema bersaglio principale per gli effetti acuti di Trimbow (aumento della frequenza cardiaca, riduzione della pressione arteriosa, alterazioni dell'ECG a dosi elevate), effetti probabilmente associati soprattutto all'attività beta2-adrenergica di formoterolo e all'attività antimuscarinica di glicopirronio. Non ci sono state evidenze di effetti sovradditivi della associazione tripla in confronto ai singoli componenti.

Tossicità a dosi ripetute

In studi di inalazione a dosi ripetute condotti con Trimbow nel ratto e nel cane per una durata massima di 13 settimane, le alterazioni principali erano associate a effetti sul sistema immunitario (probabilmente dovuti agli effetti corticosteroidi sistemici di beclometasone dipropionato e del suo metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato) e sul sistema cardiovascolare (probabilmente dovuti all'attività beta2-adrenergica di formoterolo e all'attività antimuscarinica di glicopirronio). Il profilo tossicologico della associazione tripla rispecchiava quello dei singoli componenti attivi, senza un aumento rilevante della tossicità e senza riscontri inattesi.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Beclometasone dipropionato/beclometasone-17-monopropionato sono stati considerati responsabili di effetti di tossicità della riproduzione nel ratto, come riduzione della percentuale di concepimenti, dell'indice di fertilità, dei parametri dello sviluppo embrionale precoce (perdita dell'impianto), del ritardo dell'ossificazione e di un'aumentata incidenza di alterazioni viscerali; gli effetti tocolitici e antimuscarinici attribuiti all'attività beta2-adrenergica di formoterolo e all'attività antimuscarinica di glicopirronio riguardavano ratti in gravidanza nelle fasi tardive della gestazione e/o nelle fasi precoci dell'allattamento, con conseguente perdita della prole.

Genotossicità

La genotossicità di Trimbow non è stata determinata, ma i singoli componenti attivi non presentavano attività genotossica nei test convenzionali.

Cancerogenicità

Con Trimbow non sono stati condotti studi di cancerogenesi. Tuttavia, in uno studio di cancerogenesi per inalazione di 104 settimane nel ratto e in uno studio di cancerogenesi orale di 26 settimane in topi transgenici Tg-rasH2, glicopirronio bromuro non presentava alcun potenziale cancerogeno e i dati pubblicati sugli studi a lungo termine condotti con beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato nel ratto non indicano alcun potenziale cancerogeno clinicamente rilevante.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (può contenere proteine del latte)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

21 mesi.

Dopo la prima apertura della bustina, il medicinale deve essere usato entro 6 settimane e conservato in un luogo asciutto.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare l'inalatore nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e toglierlo dalla bustina protettiva solo immediatamente prima del primo utilizzo.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore è di colore bianco ed è dotato di un coperchio del boccaglio grigio e di un contatore per le inalazioni. È costituito da un corpo esterno munito di una finestra che indica il numero di dosi rimaste e dotato di un cappuccio integrato. All'apertura del cappuccio, che avvia anche il meccanismo di conteggio della dose, si può notare un boccaglio attraverso il quale viene inalato il farmaco.

Il corpo esterno del dispositivo e il boccaglio sono in acrilonitrile butadiene stirene e il coperchio è in polipropilene.

L'inalatore è confezionato in una bustina protettiva termosaldata in poliammide/alluminio/polietilene (PA/Al/PE) o in polietilene tereftalato/alluminio/polietilene (PET/Al/PE).

Confezioni:

Confezione da 1 inalatore contenente 120 inalazioni

Confezione multipla contenente 240 inalazioni (2 inalatori da 120 inalazioni ciascuno).

Confezione multipla contenente 360 inalazioni (3 inalatori da 120 inalazioni ciascuno).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1208/010
EU/1/17/1208/011
EU/1/17/1208/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2017
Data del rinnovo più recente: 24 marzo 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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
Francia

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 87/5/9 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose erogata contiene 87 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio.

Ogni dose preimpostata (la dose rilasciata dalla valvola) contiene 100 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: etanolo anidro, acido cloridrico, propellente: norflurano.
Contiene gas fluorurati a effetto serra.
Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione pressurizzata per inalazione.

1 contenitore sotto pressione per **60 erogazioni**.
1 contenitore sotto pressione per **120 erogazioni**.
1 contenitore sotto pressione per **180 erogazioni**.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Contenitore sotto pressione per 60 erogazioni:

Dopo la dispensazione:

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 2 mesi.

Contenitore sotto pressione per 120 e 180 erogazioni:

Dopo la dispensazione:

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 4 mesi.

Data di dispensazione

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

Non esporre a temperature superiori a 50°C.

Non perforare il contenitore sotto pressione.

Prima della dispensazione:

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1208/001

EU/1/17/1208/002

EU/1/17/1208/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Trimbow 87/5/9 µg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (con Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 87/5/9 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose erogata contiene 87 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio.

Ogni dose preimpostata (la dose rilasciata dalla valvola) contiene 100 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: etanolo anidro, acido cloridrico, propellente: norflurano.
Contiene gas fluorurati a effetto serra.
Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione pressurizzata per inalazione.

Confezione multipla: **240 erogazioni** (2 contenitori sotto pressione per 120 erogazioni ciascuno).
Confezione multipla: **360 erogazioni** (3 contenitori sotto pressione per 120 erogazioni ciascuno).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la dispensazione:

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 4 mesi.

Data di dispensazione

Annotare la data della consegna anche su ogni confezione singola.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

Non esporre a temperature superiori a 50°C.

Non perforare il contenitore sotto pressione.

Prima della dispensazione:

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Trimbow 87/5/9 µg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 87/5/9 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose erogata contiene 87 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio.

Ogni dose preimpostata (la dose rilasciata dalla valvola) contiene 100 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: etanolo anidro, acido cloridrico, propellente: norflurano.

Contiene gas fluorurati a effetto serra.

Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione pressurizzata per inalazione.

1 contenitore sotto pressione per **120 erogazioni**.

Componente di una confezione multipla, da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la dispensazione:

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 4 mesi.

Data di dispensazione**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non congelare.

Non esporre a temperature superiori a 50°C.

Non perforare il contenitore sotto pressione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Trimbow 87/5/9 µg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

CONTENITORE IN ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Trimbow 87/5/9 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

Uso inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

60 erogazioni
120 erogazioni
180 erogazioni

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

EROGATORE IN PLASTICA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Trimbow 87/5/9 µg

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 172/5/9 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose erogata contiene 172 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio

Ogni dose preimpostata (la dose rilasciata dalla valvola) contiene 200 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: etanolo anidro, acido cloridrico, propellente: norflurano.
Contiene gas fluorurati a effetto serra.
Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione pressurizzata per inalazione.

1 contenitore sotto pressione per **60 erogazioni**.
1 contenitore sotto pressione per **120 erogazioni**.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Contenitore sotto pressione per 60 erogazioni:

Dopo la dispensazione:

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 2 mesi.

Contenitore sotto pressione per 120 erogazioni:

Dopo la dispensazione:

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 3 mesi.

Data di dispensazione

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

Non esporre a temperature superiori a 50°C.

Non perforare il contenitore sotto pressione.

Prima della dispensazione:

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1208/006

EU/1/17/1208/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Trimbow 172/5/9 µg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (con Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 172/5/9 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose erogata contiene 172 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio

Ogni dose preimpostata (la dose rilasciata dalla valvola) contiene 200 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: etanolo anidro, acido cloridrico, propellente: norflurano.
Contiene gas fluorurati a effetto serra.
Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione pressurizzata per inalazione.

Confezione multipla: **240 erogazioni** (2 contenitori sotto pressione per 120 erogazioni ciascuno).
Confezione multipla: **360 erogazioni** (3 contenitori sotto pressione per 120 erogazioni ciascuno).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Annotare la data del primo utilizzo su ogni confezione singola.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

Non esporre a temperature superiori a 50°C.

Non perforare il contenitore sotto pressione.

Prima e dopo la dispensazione:

Conservare in frigorifero.

Prima dell'uso, lasciare un inalatore fuori dal frigorifero per qualche minuto, per consentire alla soluzione di scaldarsi.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1208/008

EU/1/17/1208/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Trimbow 172/5/9 µg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 172/5/9 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose erogata contiene 172 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio.

Ogni dose preimpostata (la dose rilasciata dalla valvola) contiene 200 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: etanolo anidro, acido cloridrico, propellente: norflurano.

Contiene gas fluorurati a effetto serra.

Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione pressurizzata per inalazione.

1 contenitore sotto pressione per **120 erogazioni**.

Componente di una confezione multipla, da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo il primo utilizzo:

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 3 mesi.

Data del primo utilizzo**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non congelare.

Non esporre a temperature superiori a 50°C.

Non perforare il contenitore sotto pressione.

Prima dell'uso: lasciare l'inalatore fuori dal frigorifero per qualche minuto, per consentire alla soluzione di scaldarsi.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1208/008

EU/1/17/1208/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Trimbow 172/5/9 µg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

CONTENITORE IN ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Trimbow 172/5/9 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

Uso inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

60 erogazioni
120 erogazioni

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

EROGATORE IN PLASTICA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Trimbow 172/5/9 µg

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 88/5/9 microgrammi polvere per inalazione
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose erogata contiene 88 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio.

Ogni dose preimpostata contiene 100 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lattosio monoidrato e magnesio stearato.
Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione.

1 inalatore NEXThaler contenente **120 inalazioni**.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura della bustina protettiva, il medicinale deve essere usato entro 6 settimane e conservato in un luogo asciutto.

Per il paziente: inserire la data della prima apertura della bustina protettiva e apporre questa etichetta sul fondo dell'inalatore.

[Spazio per l'etichetta adesiva, che riporta il testo seguente:]

Trimbow 88/5/9 Data di apertura della bustina: ../../..

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare l'inalatore nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e toglierlo dalla bustina protettiva solo immediatamente prima del primo utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1208/010 (1 inalatore da 120 inalazioni)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Trimbow 88/5/9 µg polvere per inalazione

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (con Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 88/5/9 microgrammi polvere per inalazione
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose erogata contiene 88 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio.

Ogni dose preimpostata contiene 100 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lattosio monoidrato e magnesio stearato.
Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione.

Confezione multipla: **240 inalazioni** (2 inalatori NEXThaler da 120 inalazioni ciascuno).
Confezione multipla: **360 inalazioni** (3 inalatori NEXThaler da 120 inalazioni ciascuno).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura della bustina protettiva, il medicinale deve essere usato entro 6 settimane e conservato in un luogo asciutto.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare l'inalatore nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e toglierlo dalla bustina protettiva solo immediatamente prima del primo utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1208/011 (2 inalatori da 120 inalazioni ciascuno)
EU/1/17/1208/012 (3 inalatori da 120 inalazioni ciascuno)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Trimbow 88/5/9 µg polvere per inalazione

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 88/5/9 microgrammi polvere per inalazione
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose erogata contiene 88 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio.

Ogni dose preimpostata contiene 100 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lattosio monoidrato e magnesio stearato.
Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione.

1 inalatore NEXThaler contenente **120 inalazioni**.

Componente di una confezione multipla, da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura della bustina protettiva, il medicinale deve essere usato entro 6 settimane e conservato in un luogo asciutto.

Per il paziente: inserire la data della prima apertura della bustina protettiva e apporre questa etichetta sul fondo dell'inalatore.

[Spazio per l'etichetta adesiva, che riporta il testo seguente:]

Trimbow 88/5/9 Data di apertura della bustina: ../../..

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare l'inalatore nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e toglierlo dalla bustina protettiva solo immediatamente prima del primo utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1208/011 (2 inalatori da 120 inalazioni ciascuno)
EU/1/17/1208/012 (3 inalatori da 120 inalazioni ciascuno)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Trimbow 88/5/9 µg polvere per inalazione

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trimbow 88/5/9 microgrammi polvere per inalazione
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lattosio monoidrato e magnesio stearato.
Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione.

1 inalatore NEXThaler contenente **120 inalazioni**.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima apertura della bustina protettiva, il medicinale deve essere usato entro 6 settimane e conservato in un luogo asciutto.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare l'inalatore nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e toglierlo dalla bustina protettiva solo immediatamente prima del primo utilizzo.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

INALATORE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Trimbow 88/5/9 µg polvere per inalazione
beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

Uso inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

120 inalazioni

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Trimbow 87 microgrammi/5 microgrammi/9 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione

beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Trimbow e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Trimbow
3. Come usare Trimbow
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Trimbow
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Trimbow e a cosa serve

Trimbow è un medicinale che la aiuta a respirare e che contiene tre principi attivi:

- beclometasone dipropionato,
- formoterolo fumarato diidrato,
- glicopirronio.

Beclometasone dipropionato appartiene a un gruppo di medicinali denominati corticosteroidi, i quali svolgono un'azione antinfiammatoria riducendo il gonfiore e l'irritazione nei polmoni.

Formoterolo e glicopirronio sono medicinali chiamati broncodilatatori a lunga durata d'azione. Essi rilassano i muscoli delle vie aeree attraverso meccanismi diversi, grazie ai quali dilatano le vie aeree e facilitano la respirazione.

Il trattamento regolare con questi tre principi attivi aiuta ad alleviare e a prevenire i sintomi come respiro corto, respiro sibilante e tosse nei pazienti adulti con malattia polmonare ostruttiva.

Trimbow viene utilizzato per il trattamento regolare di:

- broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) negli adulti
- asma negli adulti.

Trimbow è in grado di ridurre le riacutizzazioni (peggioramenti improvvisi) dei sintomi della BPCO e dell'asma.

La BPCO è una grave malattia cronica caratterizzata dall'ostruzione delle vie aeree e da danni agli alveoli polmonari, con conseguente difficoltà a respirare.

L'asma è una grave malattia cronica nella quale i muscoli che circondano le vie aeree si restringono (broncostrizione) e diventano gonfi e irritati (infiammazione). I sintomi vanno e vengono, e includono respiro corto, respiro sibilante, senso di costrizione al petto e tosse.

Deve utilizzare Trimbow ogni giorno, e non solo quando ha problemi respiratori o altri sintomi dell'asma, al fine di garantire un adeguato controllo dell'asma. Non usi questo medicinale per il trattamento di una crisi improvvisa di mancanza di respiro o respiro sibilante.

2. Cosa deve sapere prima di usare Trimbow

Non usi Trimbow

Se è allergico a beclometasone dipropionato, a formoterolo fumarato diidrato e/o a glicopirronio o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Trimbow è usato come terapia di mantenimento per la malattia polmonare ostruttiva. Non usi questo medicinale per il trattamento di una crisi acuta di mancanza di respiro o respiro sibilante.

Se la respirazione peggiora

Se manifesta un peggioramento del respiro corto o del respiro sibilante (fischio udibile durante la respirazione) subito dopo l'inalazione del medicinale, smetta di usare l'inalatore di Trimbow e usi subito il suo inalatore "sintomatico" (di emergenza) ad azione rapida. Si rivolga subito al medico, che valuterà i sintomi e, se necessario, le prescriverà un trattamento diverso. Vedere anche paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati".

Se la malattia polmonare peggiora

Se i sintomi peggiorano o sono difficili da tenere sotto controllo (ad es. se deve usare sempre più spesso un inalatore "sintomatico"), o se l'inalatore "sintomatico" non riesce a migliorare i sintomi, si rivolga immediatamente al medico. La malattia polmonare potrebbe essere in fase di peggioramento e il medico potrebbe prescriverle un trattamento diverso.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Trimbow:

- se ha problemi al cuore, come l'angina (dolore al cuore, dolore al torace), un attacco cardiaco (infarto miocardico) recente, un'insufficienza cardiaca, un restringimento delle arterie che circondano il cuore (cardiopatia coronarica), una malattia delle valvole cardiache o qualsiasi altra anomalia del cuore, o se soffre di una malattia chiamata cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (o CMI, una malattia caratterizzata da un'anomalia del muscolo cardiaco).
- se ha disturbi del ritmo cardiaco come battito cardiaco irregolare, polso rapido o palpitazioni, o se il suo elettrocardiogramma (ECG) è anomalo.
- se ha un restringimento delle arterie (noto come arteriosclerosi), se ha la pressione sanguigna elevata o se ha un aneurisma (una dilatazione anomala della parete di un vaso sanguigno).
- se ha una tiroide iperattiva.
- se ha bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia). L'associazione di Trimbow con altri medicinali per i polmoni o diuretici (farmaci per eliminare l'acqua dall'organismo, per il trattamento di malattie cardiache o della pressione sanguigna elevata) può determinare una riduzione marcata dei livelli di potassio nel sangue. Pertanto, il medico potrebbe misurare periodicamente i livelli di potassio nel sangue.
- se ha una qualsiasi malattia del fegato o dei reni.
- se ha il diabete. Dosi elevate di formoterolo possono far aumentare i livelli di glucosio nel sangue; quando inizia a usare questo medicinale e periodicamente durante il trattamento dovrà quindi eventualmente sottoporsi a ulteriori analisi del sangue per misurare la glicemia.

- se ha un tumore delle ghiandole surrenali (chiamato feocromocitoma).
- se deve sottoporsi a un'anestesia. In base al tipo di anestetico, può essere necessario interrompere il trattamento con Trimbow almeno 12 ore prima dell'anestesia.
- se è o è stato in trattamento per la tubercolosi (TB) o se ha un'infezione al torace.
- se ha un problema agli occhi chiamato glaucoma ad angolo chiuso.
- se ha difficoltà ad urinare.
- se ha un'infezione della bocca o della gola.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico prima di usare Trimbow.

Se ha o ha avuto un qualsiasi problema di carattere medico o un'allergia, o se non è sicuro se può usare Trimbow, si rivolga al medico o al farmacista prima di usare l'inalatore.

Se sta già usando Trimbow

Se sta usando Trimbow o dosi elevate di altri corticosteroidi inalatori per periodi prolungati e viene a trovarsi in una situazione di stress (ad es. ricovero in ospedale dopo un infortunio, in caso di lesioni gravi o prima di un intervento chirurgico), può avere bisogno di una quantità maggiore di questo medicinale. In questa situazione, il medico può avere bisogno di aumentare la dose di corticosteroidi per combattere lo stress e può prescrivere sotto forma di compresse o iniezioni. Contatti il medico se si presentano visione offuscata o altri disturbi visivi.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Trimbow

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo vale anche per i medicinali simili a Trimbow usati per la malattia polmonare di cui soffre.

Alcuni medicinali possono aumentare gli effetti di Trimbow e il medico potrebbe volerla tenere sotto stretta osservazione se sta assumendo questi medicinali (compresi alcuni medicinali per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV): ritonavir, cobicistat).

Non usi questo medicinale con un beta-bloccante (utilizzati per il trattamento di determinati problemi al cuore, come l'angina, o per abbassare la pressione sanguigna), a meno che il medico non abbia scelto un beta-bloccante che non compromette la respirazione. I beta-bloccanti (inclusi i colliri a base di beta-bloccanti) possono ridurre gli effetti di formoterolo o annullarli del tutto. D'altro lato, l'uso di altri medicinali beta2-agonisti (che hanno un'azione simile a quella di formoterolo) può aumentare gli effetti di formoterolo.

L'uso di Trimbow insieme a:

- medicinali per il trattamento
 - delle anomalie del ritmo cardiaco (chinidina, disopiramide, procainamide),
 - delle reazioni allergiche (antistaminici),
 - dei sintomi della depressione o di disturbi mentali come gli inibitori delle monoaminossidasi (ad esempio fenelzina e isocarbossazide), antidepressivi triciclici (ad esempio amitriptilina e imipramina), fenotiazine
 può determinare alterazioni all'elettrocardiogramma (ECG). Possono anche aumentare il rischio di disturbi del ritmo cardiaco (aritmie ventricolari).

- medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson (levodopa), per il trattamento di una funzione insufficiente della ghiandola tiroide (levotiroxina), medicinali contenenti ossitocina (che fanno contrarre l'utero) e alcol, può aumentare la probabilità di effetti indesiderati cardiaci dovuti a formoterolo.
- inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), tra cui medicinali con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, usati per il trattamento di disturbi mentali, può far aumentare la pressione sanguigna.
- medicinali per il trattamento di malattie cardiache (digossina), può far diminuire i livelli di potassio nel sangue. Questo può aumentare la probabilità di anomalie del ritmo cardiaco.
- altri medicinali usati per il trattamento della malattia polmonare ostruttiva (teofillina, aminofillina o corticosteroidi) e diuretici, può far diminuire i livelli di potassio nel sangue.
- alcuni anestetici, può aumentare il rischio di anomalie del ritmo cardiaco.
- disulfiram, un medicinale usato per il trattamento di persone che soffrono di alcolismo (problemi di dipendenza dall'alcol) o metronidazolo, un antibiotico per il trattamento di un'infezione, può determinare effetti indesiderati (ad es. nausea, vomito, mal di stomaco) a causa della piccola quantità di alcol presente in Trimbow.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Usi Trimbow durante la gravidanza soltanto se le è stato consigliato dal medico. È preferibile evitare di usare Trimbow durante il travaglio, a causa dell'effetto inibitorio di formoterolo sulle contrazioni uterine.

Non usi Trimbow durante l'allattamento. Lei e il medico dovete prendere la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Trimbow tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Trimbow alteri la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

Trimbow contiene etanolo

Trimbow contiene 8,856 mg di alcol (etanolo) in ogni erogazione, che è equivalente a 17,712 mg per dose da due erogazioni. La quantità in due erogazioni di questo medicinale è equivalente a quella contenuta in meno di 1 mL di vino o birra. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

3. Come usare Trimbow

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di due inalazioni al mattino e due inalazioni alla sera.

Non usi più medicinale di quanto le è stato indicato dal medico.

Deve usare Trimbow ogni giorno, anche se non ha sintomi di asma.

Non usi questo medicinale per il trattamento di una crisi improvvisa di mancanza di respiro o respiro sibilante.

Se ha l'impressione che il medicinale non sia molto efficace, si rivolga al medico.

Se in passato ha usato un inalatore diverso contenente beclometasone dipropionato, chiedi consiglio al medico, perché la dose efficace di beclometasone dipropionato contenuta in Trimbow per il trattamento della sua malattia polmonare ostruttiva può essere più bassa di quella di altri inalatori.

Via di somministrazione

Trimbow è per uso inalatorio.

Deve inalare il medicinale attraverso la bocca: in questo modo, il medicinale raggiunge direttamente i polmoni.

Questo medicinale è contenuto in un contenitore sotto pressione all'interno di un inalatore di plastica con boccaglio.

Trimbow è disponibile in tre contenitori diversi:

- un contenitore da 60 erogazioni
- un contenitore da 120 erogazioni
- un contenitore da 180 erogazioni.

Se le è stato prescritto un contenitore da 60 erogazioni o 120 erogazioni

Sul retro dell'inalatore si trova un contadosi che indica il numero delle dosi rimanenti. Ogni volta che preme sul contenitore sotto pressione viene erogata una dose del medicinale, facendo scalare il contadosi di una unità. Stia attento a non far cadere l'inalatore, poiché ciò può causare la diminuzione nella numerazione dell'indicatore della dose.

Se le è stato prescritto un contenitore da 180 erogazioni

Sul retro dell'inalatore si trova un indicatore che indica il numero delle dosi rimanenti. Ogni volta che preme sul contenitore sotto pressione viene erogata una dose del medicinale, e l'indicatore della dose ruota leggermente. Il numero di erogazioni rimanenti è riportato a intervalli di 20. Stia attento a non far cadere l'inalatore, poiché ciò può causare una diminuzione nella numerazione dell'indicatore della dose.

Verifica del funzionamento dell'inalatore

Prima di usarlo per la prima volta, deve provare l'inalatore come descritto di seguito per verificare che funzioni correttamente.

1. In base al tipo di contenitore che le è stato prescritto, controlli che il contadosi indichi la cifra 61 o 121 e che l'indicatore della dose indichi la cifra 180
2. Rimuova il cappuccio protettivo dal boccaglio
3. Tenga l'inalatore in posizione verticale, con il boccaglio in basso
4. Diriga il boccaglio lontano da sé e prema con decisione sul contenitore sotto pressione per erogare una dose.
5. Controlli il contadosi o l'indicatore della dose. Se sta usando l'inalatore per la prima volta, il contatore deve indicare:

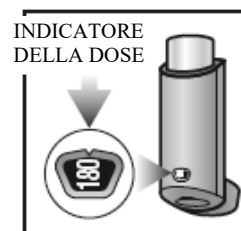
60
- se usa il contenitore da
60 erogazioni



120
- se usa il contenitore da
120 erogazioni



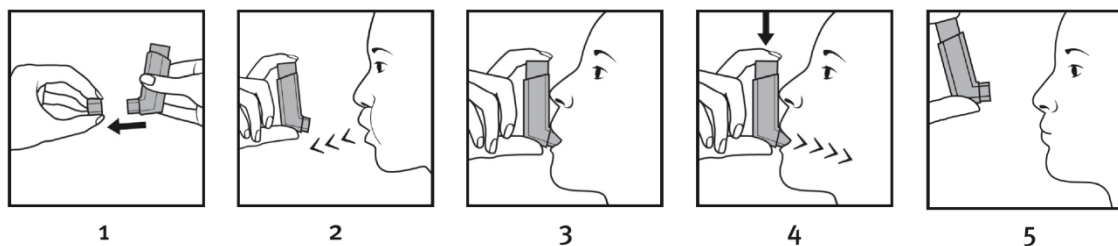
180
- se usa il contenitore da
180 erogazioni



Come usare l'inalatore

Durante l'inalazione stia in piedi o seduto con il busto eretto.

IMPORTANTE: non effettui troppo rapidamente i passaggi da 2 a 5.



1. Rimuova il cappuccio protettivo dal boccaglio e controlli che il boccaglio sia pulito e privo di polvere e sporco.
2. Espiri il più lentamente e profondamente possibile, in modo da svuotare i polmoni.
3. Tenga l'inalatore in posizione verticale, con il boccaglio situato in basso, e tenga il boccaglio tra i denti senza morderlo. Chiuda quindi le labbra intorno al boccaglio mettendo la lingua abbassata sotto di esso.
4. Faccia un respiro lento e profondo attraverso la bocca per riempire i polmoni di aria (questa inspirazione dovrebbe durare circa 4-5 secondi). Subito dopo aver iniziato a inspirare, prema con decisione sulla parte superiore del contenitore sotto pressione per erogare una dose.
5. Trattenga il respiro il più a lungo possibile, poi tolga l'inalatore dalla bocca ed espiri lentamente. Non espiri nell'inalatore.
6. Controlli che il contadosi (60/120 erogazioni) sia scalato di una unità o che l'indicatore della dose (180 erogazioni) abbia ruotato leggermente.

Per la seconda dose, tenga l'inalatore in posizione verticale per circa mezzo minuto e poi ripeta i passaggi da 2 a 5.

Se vede fuoriuscire una sorta di "nebbia" dalla parte superiore dell'inalatore o dai lati della bocca, significa che Trimbow non raggiungerà i polmoni come dovrebbe. Prenda un'altra dose seguendo le istruzioni a partire dal passaggio 2.

Dopo l'uso, richiuda con il cappuccio protettivo.

Per prevenire un'infezione da funghi in bocca e in gola, si sciacqui la bocca o faccia gargarismi con acqua senza deglutirla o si lavi i denti ogni volta che ha usato l'inalatore.

Quando procurarsi un inalatore nuovo

Sostituisca l'inalatore quando il contadosi o l'indicatore di dosi indicano il numero 20. Non usi più l'inalatore quando il contadosi o l'indicatore di dosi indica 0, perché il medicinale rimasto nell'inalatore può essere insufficiente per erogare una dose completa.

Se ha una presa debole, può essere più facile tenere l'inalatore con entrambe le mani: tenga la parte superiore dell'inalatore con entrambi gli indici e la parte inferiore con entrambi i pollici.

Se ha difficoltà a usare l'inalatore mentre inizia ad inspirare, può utilizzare il distanziatore AeroChamber Plus. Chieda informazioni su questo dispositivo al medico o al farmacista. È importante leggere il foglio illustrativo fornito con il distanziatore AeroChamber Plus e seguire attentamente le istruzioni per l'uso e la pulizia del distanziatore AeroChamber Plus.

Pulizia dell'inalatore Trimbow

Pulisca l'inalatore una volta alla settimana.

1. Non estraiga il contenitore sotto pressione dall'inalatore e non usi acqua o altri liquidi per pulire l'inalatore.
2. Rimuova il cappuccio protettivo dal boccaglio tirandola via dall'inalatore.

3. Pulisca l'interno e l'esterno del boccaglio e dell'inalatore con una salvietta o un panno pulito e asciutto.
4. Richiuda il boccaglio con il cappuccio protettivo.

Se usa più Trimbow di quanto deve

È importante che prenda la dose come prescritto dal medico. Non prenda una dose superiore a quella prescritta senza aver consultato il medico.

Se usa più Trimbow di quanto deve possono manifestarsi effetti indesiderati, come descritto nel paragrafo 4.

Informi il medico se ha usato più Trimbow di quanto doveva e se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi. Il medico potrebbe decidere di effettuare alcune analisi del sangue.

Se dimentica di usare Trimbow

Lo usi non appena se ne ricorda. Se è quasi l'ora della dose successiva, non prenda la dose dimenticata, ma prenda la dose successiva all'ora prevista. Non raddoppi la dose.

Se interrompe il trattamento con Trimbow

È importante usare Trimbow ogni giorno. Non interrompa il trattamento con Trimbow e non riduca la dose, neanche se si sente meglio o non ha sintomi. Se vuole farlo, si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Immediatamente dopo l'uso di Trimbow esiste il rischio che il respiro corto e il respiro sibilante peggiorino, e questo effetto è noto come broncospasmo paradosso (può riguardare fino a 1 persona su 1.000). In tal caso, interrompa il trattamento con Trimbow e usi subito il suo inalatore "sintomatico" ad azione rapida per trattare il respiro corto e il respiro sibilante. Si rivolga subito al medico.

Informi immediatamente il medico

- se manifesta una qualsiasi reazione allergica come allergie cutanee, orticaria, prurito cutaneo, eruzione cutanea (possono riguardare fino a 1 persona su 100), arrossamento cutaneo, gonfiore della cute o delle mucose e in particolare degli occhi, del viso, delle labbra e della gola (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000).
- se manifesta dolore o fastidio agli occhi, offuscamento transitorio della vista, visione di aloni o immagini colorate in associazione con occhi arrossati. Questi possono essere segni di un attacco acuto di glaucoma ad angolo chiuso (può riguardare fino a 1 persona su 10.000).

Informi il medico se durante l'uso di Trimbow compare uno qualsiasi dei sintomi seguenti, perché possono essere sintomi di un'infezione ai polmoni (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- febbre o brividi
- aumento della produzione di muco, cambiamento di colore del muco
- aumento della tosse o della difficoltà a respirare.

I possibili effetti indesiderati sono riportati di seguito in ordine di frequenza.

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- mal di gola
- naso che cola o naso chiuso e starnuti
- infezioni da funghi della bocca. Sciacquandosi la bocca o facendo gargarismi con acqua o lavandosi i denti immediatamente dopo l'inalazione si possono prevenire questi effetti indesiderati
- raucedine

- mal di testa
- infezione delle vie urinarie.

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- | | |
|---|---|
| • influenza | • irritazione della gola |
| • infiammazione dei seni paranasali | • perdite di sangue dal naso |
| • prurito al naso, naso che cola o naso chiuso | • arrossamento della faringe |
| • infezioni da funghi della gola o dell'esofago | • bocca secca |
| • infezioni da funghi della vagina | • diarrea |
| • irrequietezza | • difficoltà a deglutire |
| • tremore | • senso di malessere |
| • capogiro | • disturbi allo stomaco |
| • anomalia o riduzione del senso del gusto | • mal di stomaco dopo i pasti |
| • intorpidimento | • sensazione di bruciore alle labbra |
| • infiammazione dell'orecchio | • carie |
| • battito cardiaco irregolare | • eruzione cutanea, orticaria, prurito cutaneo |
| • alterazioni all'elettrocardiogramma (ECG) | • infiammazione delle mucose della bocca, con o senza ulcere |
| • battito cardiaco troppo rapido e disturbi del ritmo cardiaco | • aumento della sudorazione |
| • palpitazioni (sensazione di battito cardiaco anomalo) | • crampi muscolari e dolore ai muscoli |
| • arrossamento del viso | • dolore alle braccia o alle gambe |
| • aumento del flusso di sangue in alcuni tessuti dell'organismo | • dolore ai muscoli, alle ossa o alle articolazioni del torace |
| • attacco d'asma | • stanchezza |
| • tosse e tosse produttiva | • aumento della pressione sanguigna |
| | • livelli ridotti di alcuni componenti del sangue: di un tipo di globuli bianchi chiamati granulociti, del potassio o del cortisolo |
| | • aumento dei livelli di alcuni componenti del sangue: glucosio, proteina C reattiva, numero di piastrine, insulina, acidi grassi liberi o chetoni. |

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1.000)

- | | |
|---|--|
| • infezioni da funghi al torace | • fuoriuscita di sangue da un vaso nei tessuti circostanti |
| • riduzione dell'appetito | • diminuzione della pressione sanguigna |
| • disturbo del sonno (dorme troppo poco o troppo a lungo) | • debolezza |
| • dolore lancinante al torace | • dolore in fondo alla bocca e alla gola |
| • sensazione di mancanza di un battito cardiaco o di battiti cardiaci in più, battito cardiaco troppo lento | • infiammazione della faringe |
| • peggioramento dell'asma | • gola secca |
| | • minzione dolorosa e frequente |
| | • difficoltà e dolore alla minzione |
| | • infiammazione dei reni. |

Molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10.000)

- basso numero di determinate cellule del sangue chiamate piastrine
- mancanza di respiro o respiro corto
- gonfiore delle mani e dei piedi
- ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- visione offuscata

L'uso di corticosteroidi inalatori per periodi prolungati può causare, in casi molto rari, effetti su tutto l'organismo:

- problemi della funzione delle ghiandole surrenali (soppressione surrenalica)
- riduzione della densità minerale ossea (assottigliamento delle ossa)
- opacità del cristallino (cataratta).

Trimbow non contiene dosi elevate di corticosteroide inalatorio, ma il medico potrebbe voler misurare periodicamente i livelli di cortisolo nel sangue.

Con i corticosteroidi inalatori a dosi elevate usati per periodi prolungati possono manifestarsi anche i seguenti effetti indesiderati, ma la frequenza non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- depressione
- senso di preoccupazione, nervosismo, ipereccitazione o irritabilità.

Questi eventi sono più probabili nei bambini.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Trimbow

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non congelare.

Non esporre a temperature superiori a 50°C.

Non perforare il contenitore sotto pressione.

Prima della dispensazione:

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Dopo la dispensazione (aver ricevuto il medicinale dal farmacista):

Contenitore sotto pressione da 60 erogazioni: conservare l'inalatore a una temperatura inferiore a 25°C per un massimo di 2 mesi.

Contenitore sotto pressione da 120 (da una confezione singola o multipla) e 180 erogazioni: conservare l'inalatore a una temperatura inferiore a 25°C per un massimo di 4 mesi.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Trimbow

I principi attivi sono beclometasone dipropionato, formoterolo fumarato diidrato e glicopirronio.

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 87 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 11 microgrammi di glicopirronio bromuro).

Ogni dose preimpostata (la dose erogata dalla valvola dosatrice) contiene 100 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 12,5 microgrammi di glicopirronio bromuro).

Gli altri componenti sono etanolo anidro (vedere paragrafo 2), acido cloridrico, propellente: norflurano.

Questo medicinale contiene gas fluorurati a effetto serra.

Ogni inalatore da 60 erogazioni contiene 6,481 g di norflurano (HFC-134a) che corrispondono a 0,009 tonnellate di CO₂ equivalente (potenziale di riscaldamento globale = 1430).

Ogni inalatore da 120 erogazioni contiene 10,37 g di norflurano (HFC-134a) che corrispondono a 0,015 tonnellate di CO₂ equivalente (potenziale di riscaldamento globale = 1430).

Ogni inalatore da 180 erogazioni contiene 14,259 g di norflurano (HFC-134a) che corrispondono a 0,02 tonnellate di CO₂ equivalente (potenziale di riscaldamento globale = 1430).

Descrizione dell'aspetto di Trimbow e contenuto della confezione

Trimbow è una soluzione pressurizzata per inalazione.

Trimbow è fornito in un contenitore sotto pressione (rivestito in alluminio), con valvola dosatrice. Il contenitore sotto pressione è inserito all'interno di un inalatore in plastica. Questo include un boccaglio dotato di un cappuccio protettivo in plastica e un contadosi (contenitori da 60 o 120 erogazioni) o un indicatore della dose (contenitori da 180 erogazioni).

Ogni confezione contiene un contenitore pressurizzato sotto pressione che eroga 60 dosi, 120 dosi o 180 dosi.

Sono inoltre disponibili confezioni multiple contenenti 240 dosi (2 contenitori sotto pressione da 120 dosi ciascuno) o 360 dosi (3 contenitori sotto pressione da 120 dosi ciascuno).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Produttore

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

Francia

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Tecnifar- Indústria Técnica Farmacêutica S.A.
Tel.: +351 210330700

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 Italia 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Trimbow 172 microgrammi/5 microgrammi/9 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione

beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Trimbow e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Trimbow
3. Come usare Trimbow
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Trimbow
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Trimbow e a cosa serve

Trimbow è un medicinale che la aiuta a respirare e che contiene tre principi attivi:

- beclometasone dipropionato,
- formoterolo fumarato diidrato,
- glicopirronio.

Beclometasone dipropionato appartiene a un gruppo di medicinali denominati corticosteroidi, i quali svolgono un'azione antinfiammatoria riducendo il gonfiore e l'irritazione nei polmoni.

Formoterolo e glicopirronio sono medicinali chiamati broncodilatatori a lunga durata d'azione. Essi rilassano i muscoli delle vie aeree attraverso meccanismi diversi, grazie ai quali dilatano le vie aeree e facilitano la respirazione.

Il trattamento regolare con questi tre principi attivi aiuta ad alleviare e a prevenire i sintomi come respiro corto, respiro sibilante e tosse nei pazienti adulti con malattia polmonare ostruttiva.

Trimbow viene utilizzato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti.

Trimbow è in grado di ridurre le riacutizzazioni (peggioramenti improvvisi) dei sintomi dell'asma. L'asma è una grave malattia cronica nella quale i muscoli che circondano le vie aeree si restringono (broncocostrizione) e diventano gonfi e irritati (infiammazione). I sintomi vanno e vengono, e includono respiro corto, respiro sibilante, senso di costrizione al petto e tosse.

Deve utilizzare Trimbow ogni giorno, e non solo quando ha problemi respiratori o altri sintomi dell'asma, al fine di garantire un adeguato controllo dell'asma. Non usi questo medicinale per il trattamento di una crisi improvvisa di mancanza di respiro o respiro sibilante.

2. Cosa deve sapere prima di usare Trimbow

Non usi Trimbow

Se è allergico a beclometasone dipropionato, a formoterolo fumarato diidrato e/o a glicopirronio o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Trimbow è usato come terapia di mantenimento per la malattia polmonare ostruttiva. Non usi questo medicinale per il trattamento di una crisi acuta di mancanza di respiro o respiro sibilante.

Se la respirazione peggiora

Se manifesta un peggioramento del respiro corto o del respiro sibilante (fischio udibile durante la respirazione) subito dopo l'inalazione del medicinale, smetta di usare l'inalatore di Trimbow e usi subito il suo inalatore "sintomatico" (di emergenza) ad azione rapida. Si rivolga subito al medico, che valuterà i sintomi e, se necessario, le prescriverà un trattamento diverso. Vedere anche paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati".

Se la malattia polmonare peggiora

Se i sintomi peggiorano o sono difficili da tenere sotto controllo (ad es. se deve usare sempre più spesso un inalatore "sintomatico"), o se l'inalatore "sintomatico" non riesce a migliorare i sintomi, si rivolga immediatamente al medico. La malattia polmonare potrebbe essere in fase di peggioramento e il medico potrebbe prescrivere un trattamento diverso.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Trimbow:

- se ha problemi al cuore, come l'angina (dolore al cuore, dolore al torace), un attacco cardiaco (infarto miocardico) recente, un'insufficienza cardiaca, un restringimento delle arterie che circondano il cuore (cardiopatia coronarica), una malattia delle valvole cardiache o qualsiasi altra anomalia del cuore, o se soffre di una malattia chiamata cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (o CMI, una malattia caratterizzata da un'anomalia del muscolo cardiaco).
- se ha disturbi del ritmo cardiaco come battito cardiaco irregolare, polso rapido o palpitazioni, o se il suo elettrocardiogramma (ECG) è anomalo.
- se ha un restringimento delle arterie (noto come arteriosclerosi), se ha la pressione sanguigna elevata o se ha un aneurisma (una dilatazione anomala della parete di un vaso sanguigno).
- se ha una tiroide iperattiva.
- se ha bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia). L'associazione di Trimbow con altri medicinali per i polmoni o diuretici (farmaci per eliminare l'acqua dall'organismo, per il trattamento di malattie cardiache o della pressione sanguigna elevata) può determinare una riduzione marcata dei livelli di potassio nel sangue. Pertanto, il medico potrebbe misurare periodicamente i livelli di potassio nel sangue.
- se ha una qualsiasi malattia del fegato o dei reni.
- se ha il diabete. Dosi elevate di formoterolo possono far aumentare i livelli di glucosio nel sangue; quando inizia a usare questo medicinale e periodicamente durante il trattamento dovrà quindi eventualmente sottoporsi a ulteriori analisi del sangue per misurare la glicemia.
- se ha un tumore delle ghiandole surrenali (chiamato feocromocitoma).

- se deve sottoporsi a un'anestesia. In base al tipo di anestetico, può essere necessario interrompere il trattamento con Trimbow almeno 12 ore prima dell'anestesia.
- se è o è stato in trattamento per la tubercolosi (TB) o se ha un'infezione al torace.
- se ha un problema agli occhi chiamato glaucoma ad angolo chiuso.
- se ha difficoltà ad urinare.
- se ha un'infezione della bocca o della gola.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico prima di usare Trimbow.

Se ha o ha avuto un qualsiasi problema di carattere medico o un'allergia, o se non è sicuro se può usare Trimbow, si rivolga al medico o al farmacista prima di usare l'inalatore.

Se sta già usando Trimbow

Se sta usando Trimbow o dosi elevate di altri corticosteroidi inalatori per periodi prolungati e viene a trovarsi in una situazione di stress (ad es. ricovero in ospedale dopo un infortunio, in caso di lesioni gravi o prima di un intervento chirurgico), può avere bisogno di una quantità maggiore di questo medicinale. In questa situazione, il medico può avere bisogno di aumentare la dose di corticosteroidi per combattere lo stress e può prescrivere sotto forma di compresse o iniezioni. Contatti il medico se si presentano visione offuscata o altri disturbi visivi.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Trimbow

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo vale anche per i medicinali simili a Trimbow usati per la malattia polmonare di cui soffre.

Alcuni medicinali possono aumentare gli effetti di Trimbow e il medico potrebbe volerla tenere sotto stretta osservazione se sta assumendo questi medicinali (compresi alcuni medicinali per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV): ritonavir, cobicistat).

Non usi questo medicinale con un beta-bloccante (utilizzati per il trattamento di determinati problemi al cuore, come l'angina, o per abbassare la pressione sanguigna), a meno che il medico non abbia scelto un beta-bloccante che non compromette la respirazione. I beta-bloccanti (inclusi i colliri a base di beta-bloccanti) possono ridurre gli effetti di formoterolo o annullarli del tutto. D'altro lato, l'uso di altri medicinali beta2-agonisti (che hanno un'azione simile a quella di formoterolo) può aumentare gli effetti di formoterolo.

L'uso di Trimbow insieme a:

- medicinali per il trattamento
 - delle anomalie del ritmo cardiaco (chinidina, disopiramide, procainamide),
 - delle reazioni allergiche (antistaminici),
 - dei sintomi della depressione o di disturbi mentali come gli inibitori delle monoaminossidasi (ad esempio fenelzina e isocarbossazide), antidepressivi triciclici (ad esempio amitriptilina e imipramina), fenotiazine
 può determinare alterazioni all'elettrocardiogramma (ECG). Possono anche aumentare il rischio di disturbi del ritmo cardiaco (aritmie ventricolari).
- medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson (levodopa), per il trattamento di una funzione insufficiente della ghiandola tiroide (levotiroxina), medicinali contenenti ossitocina

(che fanno contrarre l'utero) e alcol, può aumentare la probabilità di effetti indesiderati cardiaci dovuti a formoterolo.

- inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), tra cui medicinali con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, usati per il trattamento di disturbi mentali, può far aumentare la pressione sanguigna.
- medicinali per il trattamento di malattie cardiache (digossina), può far diminuire i livelli di potassio nel sangue. Questo può aumentare la probabilità di anomalie del ritmo cardiaco.
- altri medicinali usati per il trattamento della malattia polmonare ostruttiva (teofillina, aminofillina o corticosteroidi) e diuretici, può far diminuire i livelli di potassio nel sangue.
- alcuni anestetici, può aumentare il rischio di anomalie del ritmo cardiaco.
- disulfiram, un medicinale usato per il trattamento di persone che soffrono di alcolismo (problemi di dipendenza dall'alcol) o metronidazolo, un antibiotico per il trattamento di un'infezione, può determinare effetti indesiderati (ad es. nausea, vomito, mal di stomaco) a causa della piccola quantità di alcol presente in Trimbow.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Usi Trimbow durante la gravidanza soltanto se le è stato consigliato dal medico. È preferibile evitare di usare Trimbow durante il travaglio, a causa dell'effetto inibitorio di formoterolo sulle contrazioni uterine.

Non usi Trimbow durante l'allattamento. Lei e il medico dovete prendere la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Trimbow tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Trimbow alteri la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

Trimbow contiene etanolo

Trimbow contiene 8,856 mg di alcol (etanolo) in ogni erogazione, che è equivalente a 17,712 mg per dose da due erogazioni. La quantità in due erogazioni di questo medicinale è equivalente a quella contenuta in meno di 1 mL di vino o birra. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

3. Come usare Trimbow

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di due inalazioni al mattino e due inalazioni alla sera.

Non usi più medicinale di quanto le è stato indicato dal medico.

Deve usare Trimbow ogni giorno, anche se non ha sintomi di asma.

Non usi questo medicinale per il trattamento di una crisi improvvisa di mancanza di respiro o respiro sibilante.

Se ha l'impressione che il medicinale non sia molto efficace, si rivolga al medico.

Se in passato ha usato un inalatore diverso contenente beclometasone dipropionato, chieda consiglio al medico, perché la dose efficace di beclometasone dipropionato contenuta in Trimbow per il trattamento della sua malattia polmonare ostruttiva può essere più bassa di quella di altri inalatori.

Via di somministrazione

Trimbow è per uso inalatorio.

Deve inalare il medicinale attraverso la bocca: in questo modo, il medicinale raggiunge direttamente i polmoni.

Questo medicinale è contenuto in un contenitore sotto pressione all'interno di un inalatore di plastica con boccaglio.

Trimbow è disponibile in due contenitori diversi:

- un contenitore da 60 erogazioni
- un contenitore da 120 erogazioni.

Sul retro dell'inalatore si trova un contadosi che indica il numero delle dosi rimanenti. Ogni volta che preme sul contenitore sotto pressione viene erogata una dose del medicinale, facendo scalare il contadosi di una unità. Stia attento a non far cadere l'inalatore, poiché ciò può causare la diminuzione nella numerazione dell'indicatore della dose.

Verifica del funzionamento dell'inalatore

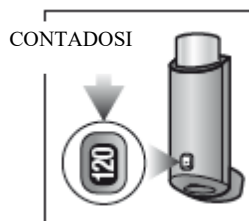
Prima di usarlo per la prima volta, deve provare l'inalatore come descritto di seguito per verificare che funzioni correttamente.

1. In base al tipo di contenitore che le è stato prescritto, controlli che il contadosi indichi la cifra 61 o 121
2. Rimuova il cappuccio protettivo dal boccaglio
3. Tenga l'inalatore in posizione verticale, con il boccaglio in basso
4. Diriga il boccaglio lontano da sé e prema con decisione sul contenitore sotto pressione per erogare una dose
5. Controlli il contadosi. Se sta usando l'inalatore per la prima volta, il contatore deve indicare:

60
- se usa il contenitore da
60 erogazioni



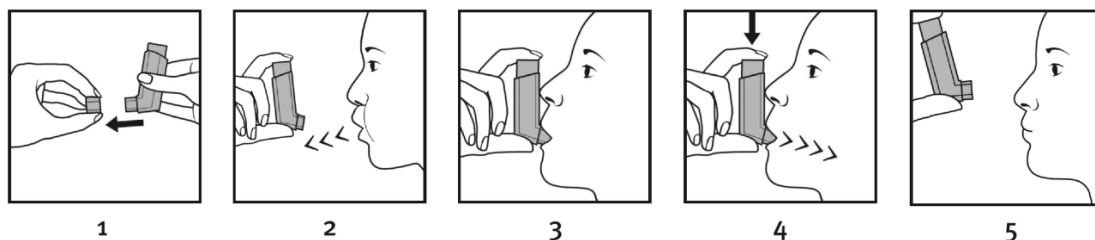
120
- se usa il contenitore da
120 erogazioni



Come usare l'inalatore

Durante l'inalazione stia in piedi o seduto con il busto eretto.

IMPORTANTE: non effettui troppo rapidamente i passaggi da 2 a 5.



1. Rimuova il cappuccio protettivo dal boccaglio e controlli che il boccaglio sia pulito e privo di polvere e sporco.
2. Espiri il più lentamente e profondamente possibile, in modo da svuotare i polmoni.

3. Tenga l'inalatore in posizione verticale, con il boccaglio situato in basso, e tenga il boccaglio tra i denti senza morderlo. Chiuda quindi le labbra intorno al boccaglio mettendo la lingua abbassata sotto di esso.
4. Faccia un respiro lento e profondo attraverso la bocca per riempire i polmoni di aria (questa inspirazione dovrebbe durare circa 4-5 secondi). Subito dopo aver iniziato a inspirare, prema con decisione sulla parte superiore del contenitore sotto pressione per erogare una dose.
5. Trattenga il respiro il più a lungo possibile, poi tolga l'inalatore dalla bocca ed espiri lentamente. Non espiri nell'inalatore.
6. Controlli che il contadosi sia scalato di una unità.

Per la seconda dose, tenga l'inalatore in posizione verticale per circa mezzo minuto e poi ripeta i passaggi da 2 a 5.

Se vede fuoriuscire una sorta di "nebbia" dalla parte superiore dell'inalatore o dai lati della bocca, significa che Trimbow non raggiungerà i polmoni come dovrebbe. Prenda un'altra dose seguendo le istruzioni a partire dal passaggio 2.

Dopo l'uso, richiuda con il cappuccio protettivo.

Per prevenire un'infezione da funghi in bocca e in gola, si sciacqui la bocca o faccia gargarismi con acqua senza deglutirla o si lavi i denti ogni volta che ha usato l'inalatore.

Quando procurarsi un inalatore nuovo

Sostituisca l'inalatore quando il contadosi indica il numero 20. Non usi più l'inalatore quando il contadosi indica 0, perché il medicinale rimasto nell'inalatore può essere insufficiente per erogare una dose completa.

Se ha una presa debole, può essere più facile tenere l'inalatore con entrambe le mani: tenga la parte superiore dell'inalatore con entrambi gli indici e la parte inferiore con entrambi i pollici.

Se ha difficoltà a usare l'inalatore mentre inizia ad inspirare, può utilizzare il distanziatore AeroChamber Plus. Chieda informazioni su questo dispositivo al medico o al farmacista. È importante leggere il foglio illustrativo fornito con il distanziatore AeroChamber Plus e seguire attentamente le istruzioni per l'uso e la pulizia del distanziatore AeroChamber Plus.

Pulizia dell'inalatore Trimbow

Pulisca l'inalatore una volta alla settimana.

2. Non estraiga il contenitore sotto pressione dall'inalatore e non usi acqua o altri liquidi per pulire l'inalatore.
2. Rimuova il cappuccio protettivo dal boccaglio tirandola via dall'inalatore.
3. Pulisca l'interno e l'esterno del boccaglio e dell'inalatore con una salvietta o un panno pulito e asciutto.
4. Richiuda il boccaglio con il cappuccio protettivo.

Se usa più Trimbow di quanto deve

È importante che prenda la dose come prescritto dal medico. Non prenda una dose superiore a quella prescritta senza aver consultato il medico.

Se usa più Trimbow di quanto deve possono manifestarsi effetti indesiderati, come descritto nel paragrafo 4.

Informi il medico se ha usato più Trimbow di quanto doveva e se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi. Il medico potrebbe decidere di effettuare alcune analisi del sangue.

Se dimentica di usare Trimbow

Lo usi non appena se ne ricorda. Se è quasi l'ora della dose successiva, non prenda la dose dimenticata, ma prenda la dose successiva all'ora prevista. Non raddoppi la dose.

Se interrompe il trattamento con Trimbow

È importante usare Trimbow ogni giorno. Non interrompa il trattamento con Trimbow e non riduca la dose, neanche se si sente meglio o non ha sintomi. Se vuole farlo, si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Immediatamente dopo l'uso di Trimbow esiste il rischio che il respiro corto e il respiro sibilante peggiorino, e questo effetto è noto come broncospasmo paradossale (può riguardare fino a 1 persona su 1.000). In tal caso, interrompa il trattamento con Trimbow e usi subito il suo inalatore "sintomatico" ad azione rapida per trattare il respiro corto e il respiro sibilante. Si rivolga subito al medico.

Informi immediatamente il medico

- se manifesta una qualsiasi reazione allergica come allergie cutanee, orticaria, prurito cutaneo, eruzione cutanea (possono riguardare fino a 1 persona su 100), arrossamento cutaneo, gonfiore della cute o delle mucose e in particolare degli occhi, del viso, delle labbra e della gola (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000).
- se manifesta dolore o fastidio agli occhi, offuscamento transitorio della vista, visione di aloni o immagini colorate in associazione con occhi arrossati. Questi possono essere segni di un attacco acuto di glaucoma ad angolo chiuso (può riguardare fino a 1 persona su 10.000).

Informi il medico se durante l'uso di Trimbow compare uno qualsiasi dei sintomi seguenti, perché possono essere sintomi di un'infezione ai polmoni (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- febbre o brividi
- aumento della produzione di muco, cambiamento di colore del muco
- aumento della tosse o della difficoltà a respirare.

I **possibili effetti indesiderati** sono riportati di seguito in ordine di frequenza.

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- mal di gola
- naso che cola o naso chiuso e starnuti
- infezioni da funghi della bocca. Sciacquandosi la bocca o facendo gargarismi con acqua o lavandosi i denti immediatamente dopo l'inalazione si possono prevenire questi effetti indesiderati
- raucedine
- mal di testa
- infezione delle vie urinarie.

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- | | |
|---|--------------------------------------|
| • influenza | • irritazione della gola |
| • infiammazione dei seni paranasali | • perdite di sangue dal naso |
| • prurito al naso, naso che cola o naso chiuso | • arrossamento della faringe |
| • infezioni da funghi della gola o dell'esofago | • bocca secca |
| • infezioni da funghi della vagina | • diarrea |
| • irrequietezza | • difficoltà a deglutire |
| • tremore | • senso di malessere |
| • capogiro | • disturbi allo stomaco |
| • anomalia o riduzione del senso del gusto | • mal di stomaco dopo i pasti |
| | • sensazione di bruciore alle labbra |
| | • carie |

- intorpidimento
- infiammazione dell'orecchio
- battito cardiaco irregolare
- alterazioni all'elettrocardiogramma (ECG)
- battito cardiaco troppo rapido e disturbi del ritmo cardiaco
- palpitazioni (sensazione di battito cardiaco anomalo)
- arrossamento del viso
- aumento del flusso di sangue in alcuni tessuti dell'organismo
- attacco d'asma
- tosse e tosse produttiva
- eruzione cutanea, orticaria, prurito cutaneo
- infiammazione delle mucose della bocca, con o senza ulcere
- aumento della sudorazione
- crampi muscolari e dolore ai muscoli
- dolore alle braccia o alle gambe
- dolore ai muscoli, alle ossa o alle articolazioni del torace
- stanchezza
- aumento della pressione sanguigna
- livelli ridotti di alcuni componenti del sangue: di un tipo di globuli bianchi chiamati granulociti, del potassio o del cortisolo
- aumento dei livelli di alcuni componenti del sangue: glucosio, proteina C reattiva, numero di piastrine, insulina, acidi grassi liberi o chetoni.

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1.000)

- infezioni da funghi al torace
- riduzione dell'appetito
- disturbo del sonno (dorme troppo poco o troppo a lungo)
- dolore lancinante al torace
- sensazione di mancanza di un battito cardiaco o di battiti cardiaci in più, battito cardiaco troppo lento
- peggioramento dell'asma
- fuoriuscita di sangue da un vaso nei tessuti circostanti
- diminuzione della pressione sanguigna
- debolezza
- dolore in fondo alla bocca e alla gola
- infiammazione della faringe
- gola secca
- minzione dolorosa e frequente
- difficoltà e dolore alla minzione
- infiammazione dei reni.

Molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10.000)

- basso numero di determinate cellule del sangue chiamate piastrine
- mancanza di respiro o respiro corto
- gonfiore delle mani e dei piedi
- ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- visione offuscata

L'uso di corticosteroidi inalatori per periodi prolungati può causare, in casi molto rari, effetti su tutto l'organismo:

- problemi della funzione delle ghiandole surrenali (soppressione surrenalica)
- riduzione della densità minerale ossea (assottigliamento delle ossa)
- opacità del cristallino (cataratta).

Trimbow non contiene dosi elevate di corticosteroidi inalatori, ma il medico potrebbe voler misurare periodicamente i livelli di cortisolo nel sangue.

Con i corticosteroidi inalatori a dosi elevate usati per periodi prolungati possono manifestarsi anche i seguenti effetti indesiderati, ma la frequenza non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- depressione
- senso di preoccupazione, nervosismo, ipereccitazione o irritabilità.

Questi eventi sono più probabili nei bambini.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Trimbow

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non congelare.

Non esporre a temperature superiori a 50°C.

Non perforare il contenitore sotto pressione.

Prima della dispensazione:

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Dopo la dispensazione (aver ricevuto il medicinale dal farmacista):

Contenitore sotto pressione da 60 erogazioni: conservare l'inalatore a una temperatura inferiore a 25°C per un massimo di 2 mesi.

Contenitore sotto pressione da 120 erogazioni

- da una confezione singola: conservare l'inalatore a una temperatura inferiore a 25°C per un massimo di 3 mesi.
- da una confezione multipla: conservare la confezione multipla in frigorifero (2°C-8°C). Prima dell'uso, lasciare un inalatore fuori dal frigorifero per qualche minuto, per consentire alla soluzione di scaldarsi. Dopo l'uso, conservare l'inalatore a una temperatura inferiore a 25°C per un massimo di 3 mesi.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Trimbow

I principi attivi sono beclometasone dipropionato, formoterolo fumarato diidrato e glicopirronio.

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 172 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 11 microgrammi di glicopirronio bromuro).

Ogni dose preimpostata (la dose erogata dalla valvola dosatrice) contiene 200 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 12,5 microgrammi di glicopirronio bromuro).

Gli altri componenti sono etanolo anidro (vedere paragrafo 2), acido cloridrico, propellente: norflurano.

Questo medicinale contiene gas fluorurati a effetto serra.

Ogni inalatore da 60 erogazioni contiene 6,471 g di norflurano (HFC-134a) che corrispondono a 0,009 tonnellate di CO₂ equivalente (potenziale di riscaldamento globale = 1430).

Ogni inalatore da 120 erogazioni contiene 10,354 g di norflurano (HFC-134a) che corrispondono a 0,015 tonnellate di CO₂ equivalente (potenziale di riscaldamento globale = 1430).

Descrizione dell'aspetto di Trimbow e contenuto della confezione

Trimbow è una soluzione pressurizzata per inalazione.

Trimbow è fornito in un contenitore sotto pressione (rivestito in alluminio), con valvola dosatrice. Il contenitore sotto pressione è inserito all'interno di un inalatore in plastica. Questo include un boccaglio dotato di un cappuccio protettivo in plastica e un contadosi (contenitori da 60 o 120 erogazioni).

Ogni confezione contiene un contenitore sotto pressione che eroga 60 dosi o 120 dosi. Sono inoltre disponibili confezioni multiple contenenti 240 dosi (2 contenitori sotto pressione da 120 dosi ciascuno) o 360 dosi (3 contenitori sotto pressione da 120 dosi ciascuno).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Produttore

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

Francia

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16

1010 Wien

Austria

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Italia

Chiesi Italia 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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Trimbow 88 microgrammi/5 microgrammi/9 microgrammi polvere per inalazione beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Trimbow e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Trimbow
3. Come usare Trimbow
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Trimbow
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Trimbow e a cosa serve

Trimbow è un medicinale che la aiuta a respirare e che contiene tre principi attivi:

- beclometasone dipropionato,
- formoterolo fumarato diidrato,
- glicopirronio.

Beclometasone dipropionato appartiene a un gruppo di medicinali denominati corticosteroidi, i quali svolgono un'azione antinfiammatoria riducendo il gonfiore e l'irritazione nei polmoni.

Formoterolo e glicopirronio sono medicinali chiamati broncodilatatori a lunga durata d'azione. Essi rilassano i muscoli delle vie aeree attraverso meccanismi diversi, grazie ai quali dilatano le vie aeree e facilitano la respirazione.

Il trattamento regolare con questi tre principi attivi aiuta ad alleviare e a prevenire i sintomi come respiro corto, respiro sibilante e tosse nei pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Trimbow è in grado di ridurre le riacutizzazioni (peggioramenti improvvisi) dei sintomi della BPCO. La BPCO è una grave malattia cronica caratterizzata dall'ostruzione delle vie aeree e da danni agli alveoli polmonari, con conseguente difficoltà a respirare.

2. Cosa deve sapere prima di usare Trimbow

Non usi Trimbow

Se è allergico al beclometasone dipropionato, al formoterolo fumarato diidrato e/o al glicopirronio o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Trimbow è usato come terapia di mantenimento per la malattia polmonare ostruttiva. Non usi questo medicinale per il trattamento di una crisi acuta di mancanza di respiro o respiro sibilante.

Se la respirazione peggiora

Se manifesta un peggioramento del respiro corto o del respiro sibilante (fischio udibile durante la respirazione) subito dopo l'inalazione del medicinale, smetta di usare l'inalatore di Trimbow e usi subito il suo inalatore "sintomatico" (di emergenza) ad azione rapida. Si rivolga subito al medico, che valuterà i sintomi e, se necessario, le prescriverà un trattamento diverso. Vedere anche paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati".

Se la malattia polmonare peggiora

Se i sintomi peggiorano o sono difficili da tenere sotto controllo (ad es. se deve usare sempre più spesso un inalatore "sintomatico"), o se l'inalatore "sintomatico" non riesce a migliorare i sintomi, si rivolga immediatamente al medico. La malattia polmonare potrebbe essere in fase di peggioramento e il medico potrebbe prescriverle un trattamento diverso.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Trimbow:

- se ha problemi al cuore, come l'angina (dolore al cuore, dolore al torace), un attacco cardiaco (infarto miocardico) recente, un'insufficienza cardiaca, un restringimento delle arterie che circondano il cuore (cardiopatia coronarica), una malattia delle valvole cardiache o qualsiasi altra anomalia del cuore, o se soffre di una malattia chiamata cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (o CMI, una malattia caratterizzata da un'anomalia del muscolo cardiaco).
- se ha disturbi del ritmo cardiaco come battito cardiaco irregolare, polso rapido o palpitazioni, o se il suo elettrocardiogramma (ECG) è anomalo.
- se ha un restringimento delle arterie (noto come arteriosclerosi), se ha la pressione sanguigna elevata o se ha un aneurisma (una dilatazione anomala della parete di un vaso sanguigno).
- se ha una tiroide iperattiva.
- se ha bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia). L'associazione di Trimbow con altri medicinali per i polmoni o diuretici (farmaci per eliminare l'acqua dall'organismo, per il trattamento di malattie cardiache o della pressione sanguigna elevata) può determinare una riduzione marcata dei livelli di potassio nel sangue. Pertanto, il medico potrebbe misurare periodicamente i livelli di potassio nel sangue.
- se ha una qualsiasi malattia del fegato o dei reni.
- se ha il diabete. Dosi elevate di formoterolo possono far aumentare i livelli di glucosio nel sangue; quando inizia a usare questo medicinale e periodicamente durante il trattamento dovrà quindi eventualmente sottoporsi a ulteriori analisi del sangue per misurare la glicemia.
- se ha un tumore delle ghiandole surrenali (chiamato feocromocitoma).
- se deve sottoporsi a un'anestesia. In base al tipo di anestetico, può essere necessario interrompere il trattamento con Trimbow almeno 12 ore prima dell'anestesia.
- se è o è stato in trattamento per la tubercolosi (TB) o se ha un'infezione al torace.
- se ha un problema agli occhi chiamato glaucoma ad angolo chiuso.
- se ha difficoltà ad urinare.
- se ha un'infezione della bocca o della gola.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, informi il medico prima di usare Trimbow.
Se ha o ha avuto un qualsiasi problema di carattere medico o un'allergia, o se non è sicuro se può usare Trimbow, si rivolga al medico o al farmacista prima di usare l'inalatore.

Se sta già usando Trimbow

Se sta usando Trimbow o dosi elevate di altri corticosteroidi inalatori per periodi prolungati e viene a trovarsi in una situazione di stress (ad es. ricovero in ospedale dopo un infortunio, in caso di lesioni gravi o prima di un intervento chirurgico), può avere bisogno di una quantità maggiore di questo medicinale. In questa situazione, il medico può avere bisogno di aumentare la dose di corticosteroidi per combattere lo stress e può prescrivere sotto forma di compresse o iniezioni.
Contatti il medico se si presentano visione offuscata o altri disturbi visivi.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Trimbow

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo vale anche per i medicinali simili a Trimbow usati per la malattia polmonare di cui soffre.

Alcuni medicinali possono aumentare gli effetti di Trimbow e il medico potrebbe volerla tenere sotto stretta osservazione se sta assumendo questi medicinali (compresi alcuni medicinali per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV): ritonavir, cobicistat).

Non usi questo medicinale con un beta-bloccante (utilizzati per il trattamento di determinati problemi al cuore, come l'angina, o per abbassare la pressione sanguigna), a meno che il medico non abbia scelto un beta-bloccante che non compromette la respirazione. I beta-bloccanti (inclusi i colliri a base di beta-bloccanti) possono ridurre gli effetti di formoterolo o annullarli del tutto. D'altro lato, l'uso di altri medicinali beta2-agonisti (che hanno un'azione simile a quella di formoterolo) può aumentare gli effetti di formoterolo.

L'uso di Trimbow insieme a:

- medicinali per il trattamento
 - delle anomalie del ritmo cardiaco (chinidina, disopiramide, procainamide),
 - delle reazioni allergiche (antistaminici),
 - dei sintomi della depressione o di disturbi mentali come gli inibitori delle monoaminossidasi (ad esempio fenelzina e isocarbossazide), antidepressivi triciclici (ad esempio amitriptilina e imipramina), fenotiazinepuò determinare alterazioni all'elettrocardiogramma (ECG, tracciato dell'attività cardiaca). Possono anche aumentare il rischio di disturbi del ritmo cardiaco (aritmie ventricolari).
- medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson (levodopa), per il trattamento di una funzione insufficiente della ghiandola tiroide (levotiroxina), medicinali contenenti ossitocina (che fanno contrarre l'utero) e alcol, può aumentare la probabilità di effetti indesiderati cardiaci dovuti a formoterolo.
- inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), tra cui medicinali con proprietà simili come furazolidone e procarbazine, usati per il trattamento di disturbi mentali, può far aumentare la pressione sanguigna.
- medicinali per il trattamento di malattie cardiache (digossina), può far diminuire i livelli di potassio nel sangue. Questo può aumentare la probabilità di anomalie del ritmo cardiaco.
- altri medicinali usati per il trattamento della malattia polmonare ostruttiva (teofillina, aminofillina o corticosteroidi) e diuretici, può far diminuire i livelli di potassio nel sangue.

- alcuni anestetici, può aumentare il rischio di anomalie del ritmo cardiaco.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Usi Trimbow durante la gravidanza soltanto se le è stato consigliato dal medico. È preferibile evitare di usare Trimbow durante il travaglio, a causa dell'effetto inibitorio di formoterolo sulle contrazioni uterine.

Non usi Trimbow durante l'allattamento. Lei e il medico dovete prendere la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Trimbow tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Trimbow alteri la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

Trimbow contiene lattosio

Il lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte, che possono causare reazioni allergiche.

3. Come usare Trimbow

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di due inalazioni al mattino e due inalazioni alla sera.

Se ha l'impressione che il medicinale non sia molto efficace, si rivolga al medico.

Se in passato ha usato un inalatore diverso contenente beclometasone dipropionato, chieda consiglio al medico, perché la dose efficace di beclometasone dipropionato contenuta in Trimbow per il trattamento della sua malattia polmonare ostruttiva può essere più bassa di quella di altri inalatori.

Via di somministrazione

Trimbow è per uso inalatorio.

Deve inalare il medicinale attraverso la bocca: in questo modo, il medicinale raggiunge direttamente i polmoni.

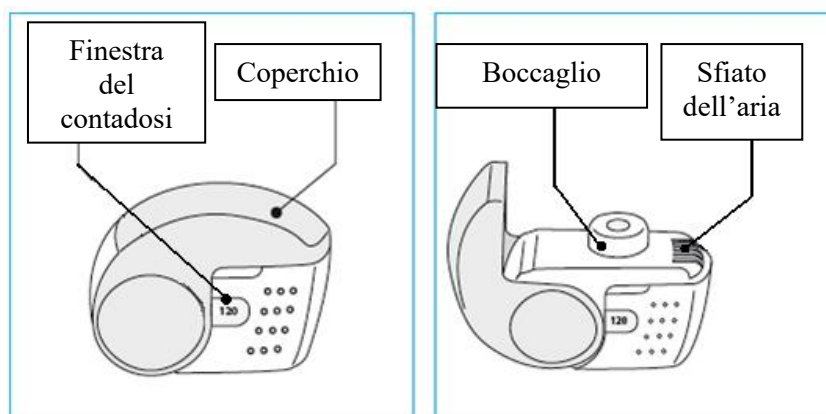
Istruzioni per l'uso

Per informazioni sul contenuto della confezione, vedere paragrafo 6.

Se il contenuto della confezione non è uguale a quanto descritto al paragrafo 6, restituisca l'inalatore alla persona che glielo ha fornito e se ne procuri uno nuovo.

- **Non** togliere l'inalatore dalla bustina se non si ha intenzione di usarlo immediatamente.
- Usare l'inalatore solo secondo le istruzioni.
- Tenere chiuso il coperchio finché non si deve prendere una dose dall'inalatore.
- Quando non si usa l'inalatore, tenerlo in un luogo pulito e asciutto.
- **Non** tentare per alcun motivo di smontare l'inalatore.

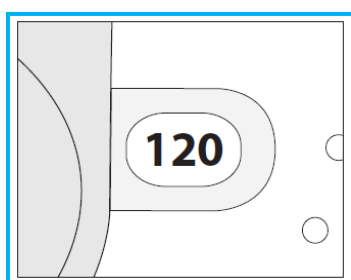
A. Caratteristiche principali dell'inalatore



L'assunzione di una dose dall'inalatore richiede tre passaggi: Apertura, Inalazione, Chiusura.

B. Prima di usare un inalatore nuovo

1. **Aprire la bustina e tirare fuori l'inalatore.**
 - **Non** usare l'inalatore se la bustina non è sigillata o è danneggiata; restituirlo alla persona che lo ha fornito e procurarsene uno nuovo.
 - Usare l'etichetta sulla scatola per annotare la data in cui si è aperta la bustina.
2. **Ispezionare l'inalatore.**
 - Se l'inalatore appare rotto o danneggiato, restituirlo alla persona che lo ha fornito e procurarsene uno nuovo.
3. **Controllare la finestra del contadosi. Se l'inalatore è nuovo, la finestra del contadosi indicherà "120".**
 - **Non** usare un inalatore nuovo se il numero indicato è inferiore a "120"; restituirlo alla persona che lo ha fornito e procurarsene uno nuovo.

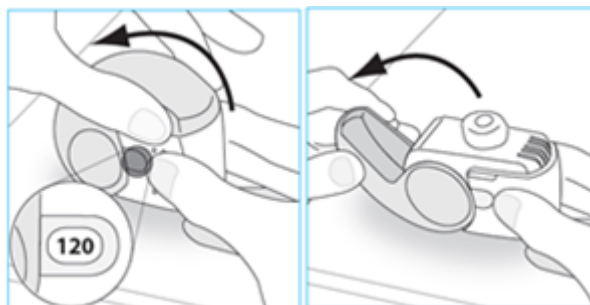


C. Come usare l'inalatore

C.1. Apertura

1. **Tenere fermamente l'inalatore in posizione verticale.**
2. **Verificare il numero di dosi rimanenti: qualsiasi numero tra "1" e "120" indica quante dosi rimangono.**
 - Se la finestra del contadosi indica "0", non restano più dosi; smaltire l'inalatore e procurarsene uno nuovo.

3. Aprire completamente il coperchio.

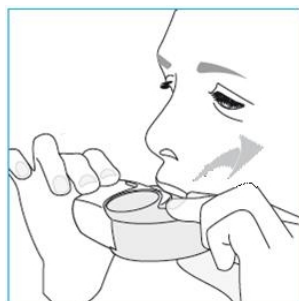


4. Prima di inalare, espirare il più a fondo possibile senza sforzo.
○ Non espirare attraverso l'inalatore.

C.2. Inalazione

Se possibile, stare in piedi o seduti in posizione eretta durante l'inalazione.

- 1. Sollevare l'inalatore, portarlo alla bocca e mettere le labbra intorno al boccaglio.**
 - Non coprire lo sfiato dell'aria quando si tiene in mano l'inalatore.
 - Non inalare attraverso lo sfiato dell'aria.
- 2. Fare un respiro forte e profondo attraverso la bocca.**
 - Quando si assume la dose si può notare un sapore particolare.
 - Quando si prende la dose si può udire o avvertire un clic.
 - Non inalare attraverso il naso.
 - Non togliere l'inalatore dalle labbra durante l'inalazione.

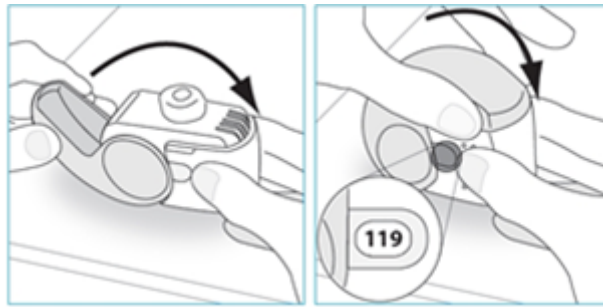


- 3. Togliere l'inalatore dalla bocca.**
 - 4. Trattenere il fiato per 5-10 secondi o il più a lungo possibile senza sforzarsi.**
 - 5. Espirare lentamente.**
 - Non espirare attraverso l'inalatore.
- Se non si è sicuri di stare assumendo la dose correttamente, rivolgersi al farmacista o al medico.

C.3. Chiusura

- 1. Riportare l'inalatore in posizione verticale e chiudere completamente il coperchio.**

2. Verificare che il contadosi indichi una unità in meno.



- Se non si è sicuri che il contadosi indichi una unità in meno dopo l'inalazione, attendere fino alla successiva dose programmata e prenderla normalmente. Non prendere una dose aggiuntiva.

3. Se è necessario prendere un'altra dose, ripetere i passaggi da C.1 a C.3.

D. Pulizia

- Generalmente, non è necessario pulire l'inalatore.
- Se necessario, è possibile pulire l'inalatore dopo l'uso con un panno o un fazzoletto asciutto.
 - **Non** pulire l'inalatore con acqua o altri liquidi. Mantenerlo asciutto.

Se usa più Trimbow di quanto deve

È importante che prenda la dose come prescritto dal medico. Non prenda una dose superiore a quella prescritta senza aver consultato il medico.

Se usa più Trimbow di quanto deve possono manifestarsi effetti indesiderati, come descritto nel paragrafo 4.

Informi il medico se ha usato più Trimbow di quanto doveva e se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi. Il medico potrebbe decidere di effettuare alcune analisi del sangue.

Se dimentica di usare Trimbow

Lo usi non appena se ne ricorda. Se è quasi l'ora della dose successiva, non prenda la dose dimenticata, ma prenda la dose successiva all'ora prevista. Non raddoppi la dose.

Se interrompe il trattamento con Trimbow

È importante usare Trimbow ogni giorno. Non interrompa il trattamento con Trimbow e non riduca la dose, neanche se si sente meglio o non ha sintomi. Se vuole farlo, si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Immediatamente dopo l'uso di Trimbow esiste il rischio che il respiro corto e il respiro sibilante peggiorino, e questo effetto è noto come broncospasmo paradossso (può riguardare fino a 1 persona su 1.000). In tal caso, interrompa il trattamento con Trimbow e usi subito il suo inalatore "sintomatico" ad azione rapida per trattare il respiro corto e il respiro sibilante. Si rivolga subito al medico.

Informi immediatamente il medico

- se manifesta una qualsiasi reazione allergica come allergie cutanee, orticaria, prurito cutaneo, eruzione cutanea (possono riguardare fino a 1 persona su 100), arrossamento cutaneo, gonfiore della cute o delle mucose e in particolare degli occhi, del viso, delle labbra e della gola (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000).
- se manifesta dolore o fastidio agli occhi, offuscamento transitorio della vista, visione di aloni o immagini colorate in associazione con occhi arrossati. Questi possono essere segni di un attacco acuto di glaucoma ad angolo chiuso (può riguardare fino a 1 persona su 10.000).

Informi il medico se durante l'uso di Trimbrow compare uno qualsiasi dei sintomi seguenti, perché possono essere sintomi di un'infezione ai polmoni (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- febbre o brividi
- aumento della produzione di muco, cambiamento di colore del muco
- aumento della tosse o della difficoltà a respirare.

I **possibili effetti indesiderati** sono riportati di seguito in ordine di frequenza.

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- mal di gola
- naso che cola o naso chiuso e starnuti
- infezioni da funghi della bocca. Sciacquandosi la bocca o facendo gargarismi con acqua o lavandosi i denti immediatamente dopo l'inalazione si possono prevenire questi effetti indesiderati
- raucedine
- mal di testa
- infezione delle vie urinarie.

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- | | |
|--|---|
| • influenza | • irritazione della gola |
| • infiammazione dei seni paranasali | • perdite di sangue dal naso |
| • prurito al naso, naso che cola o naso chiuso | • arrossamento della faringe |
| • infezioni da funghi della gola o dell'esofago | • bocca secca |
| • infezioni da funghi della vagina | • diarrea |
| • irrequietezza | • difficoltà a deglutire |
| • tremore | • senso di malessere |
| • capogiro | • disturbi allo stomaco |
| • anomalia o riduzione del senso del gusto | • mal di stomaco dopo i pasti |
| • intorpidimento | • sensazione di bruciore alle labbra |
| • infiammazione dell'orecchio | • carie |
| • battito cardiaco irregolare | • eruzione cutanea, orticaria, prurito cutaneo |
| • alterazioni all'elettrocardiogramma (tracciato dell'attività cardiaca) | • infiammazione delle mucose della bocca, con o senza ulcere |
| • battito cardiaco troppo rapido e disturbi del ritmo cardiaco | • aumento della sudorazione |
| • palpitazioni (sensazione di battito cardiaco anomalo) | • crampi muscolari e dolore ai muscoli |
| • arrossamento del viso | • dolore alle braccia o alle gambe |
| • aumento del flusso di sangue in alcuni tessuti dell'organismo | • dolore ai muscoli, alle ossa o alle articolazioni del torace |
| • attacco d'asma | • stanchezza |
| • tosse e tosse produttiva | • aumento della pressione sanguigna |
| | • livelli ridotti di alcuni componenti del sangue: di un tipo di globuli bianchi chiamati granulociti, del potassio o del cortisolo |
| | • aumento dei livelli di alcuni componenti del sangue: glucosio, proteina C reattiva, |

numero di piastrine, insulina, acidi grassi liberi o chetoni.

Raro (può riguardare fino a 1 persona su 1.000)

- infezioni da funghi al torace
- riduzione dell'appetito
- disturbo del sonno (dorme troppo poco o troppo a lungo)
- dolore lancinante al torace
- sensazione di mancanza di un battito cardiaco o di battiti cardiaci in più, battito cardiaco troppo lento
- peggioramento dell'asma
- fuoriuscita di sangue da un vaso nei tessuti circostanti
- diminuzione della pressione sanguigna
- debolezza
- dolore in fondo alla bocca e alla gola
- infiammazione della faringe
- gola secca
- minzione dolorosa e frequente
- difficoltà e dolore alla minzione
- infiammazione dei reni.

Molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10.000)

- basso numero di determinate cellule del sangue chiamate piastrine
- mancanza di respiro o respiro corto
- gonfiore delle mani e dei piedi
- ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- visione offuscata

L'uso di corticosteroidi inalatori per periodi prolungati può causare, in casi molto rari, effetti su tutto l'organismo:

- problemi della funzione delle ghiandole surrenali (soppressione surrenalica)
- riduzione della densità minerale ossea (assottigliamento delle ossa)
- opacità del cristallino (cataratta).

Trimbow non contiene dosi elevate di corticosteroidi inalatorio, ma il medico potrebbe voler misurare periodicamente i livelli di cortisolo nel sangue.

Con i corticosteroidi inalatori a dosi elevate usati per periodi prolungati possono manifestarsi anche i seguenti effetti indesiderati, ma la frequenza non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- depressione
- senso di preoccupazione, nervosismo, ipereccitazione o irritabilità.

Questi eventi sono più probabili nei bambini.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Trimbow

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare l'inalatore nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e toglierlo dalla bustina solo immediatamente prima del primo utilizzo.

Dopo la prima apertura della bustina, il medicinale deve essere usato entro 6 settimane e conservato in un luogo asciutto. Usi l'etichetta adesiva sulla scatola esterna per annotare la data in cui apre la bustina e attacchi questa etichetta sul fondo dell'inalatore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Trimbow

I principi attivi sono beclometasone dipropionato, formoterolo fumarato diidrato e glicopirronio.

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 88 microgrammi di beclometasone dipropionato, 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 9 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 11 microgrammi di glicopirronio bromuro).

Ogni dose preimpostata contiene 100 microgrammi di beclometasone dipropionato, 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato e 10 microgrammi di glicopirronio (sotto forma di 12,5 microgrammi di glicopirronio bromuro).

Gli altri componenti sono lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2) e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Trimbow e contenuto della confezione

Trimbow è una polvere per inalazione di colore da bianco a quasi bianco.

È fornito in un inalatore in plastica bianca chiamato NEXThaler dotato di coperchio grigio e di un contatore per le inalazioni.

Ogni inalatore è confezionato in una bustina protettiva sigillata.

Trimbow è disponibile in confezioni che contengono un inalatore e in confezioni multiple che comprendono due o tre inalatori, che forniscono 120 inalazioni ciascuno (120, 240 o 360 inalazioni). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Produttore

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
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.