

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trimbow 87 mikrogrami/5 mikrogrami/9 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra piegādātā deva (deva, kas izdalās caur iemutni) satur 87 mikrogramus beklometazona dipropionāta (*Beclometasoni dipropionas*), 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta (*Formoteroli fumaras dihydricus*) un 9 mikrogramus glikopironija (*Glycopyrronium*) (11 mikrogramu glikopironija bromīda veidā).

Katra dozētā deva (deva, kas izdalās caur vārstu) satur 100 mikrogramus beklometazona dipropionāta (*Beclometasoni dipropionas*), 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta (*Formoteroli fumaras dihydricus*) un 10 mikrogramus glikopironija (*Glycopyrronium*) (12,5 mikrogramu glikopironija bromīda veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Trimbow satur 8,856 mg etilspirta katrā izsmidzināmajā devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums (aerosols inhalācijām, zem spiediena)

Bezkrāsains vai dzeltenīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS)

Balstterapija pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu HOPS, kuriem neizdodas panākt pietiekamu slimības kontroli ar inhalējamā kortikosteroīda un ilgstošas darbības bēta-2 agonista kombināciju vai ilgstošas darbības bēta-2 agonista un ilgstošas darbības muskarīna antagonista kombināciju (informāciju par ietekmi uz simptomu kontroli un paasinājumu profilaksi skatīt 5.1. apakšpunktā).

Astma

Astmas balstterapija pieaugušiem pacientiem, kuriem neizdodas panākt pietiekamu slimības kontroli ar ilgstošas darbības bēta-2 agonista un vidējas devas inhalējamā kortikosteroīda kombinēto balstterapiju un kuriem bijis viens vai vairāki astmas paasinājumi iepriekšējā gadā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir divas inhalācijas divas reizes dienā.
Maksimālā deva ir divas inhalācijas divas reizes dienā.

Pacientiem jāiesaka lietot Trimbow katru dienu, pat ja viņi ir asimptomātiski.

Ja simptomi parādās periodā starp devu lietošanu, simptomu tūlītējai atvieglošanai jāizmanto inhalējamais īslaicīgas darbības bēta-2 agonists.

Astma

Izvēloties Trimbow sākuma devas stiprumu (87/5/9 mikrogrami vai 172/5/9 mikrogrami), jāizvērtē pacienta slimības smagums, iepriekšējā astmas terapija, tostarp inhalējamā kortikosteroīda (*inhaled corticosteroid* – ICS) deva, kā arī pacienta pašreizējā astmas simptomu kontrole un iespējamais paasinājuma risks nākotnē.

Pakāpeniska ārstēšanas pārtraukšana

Ārstam pacienti regulāri jānovērtē, lai nodrošinātu optimālas beklometazona/formoterola/glikopironija devas, un tās tiktu mainītas tikai pēc ārsta ieteikuma. Devas pakāpeniski jāsamazina līdz vismazākajām devām, kuras lietojot tiek nodrošināta efektīva astmas simptomu kontrole.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (65 gadus un vecākiem) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Trimbow var lietot ieteicamajā devā pacientiem ar viegliem (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] no ≥ 50 līdz < 80 ml/min/1,73 m²) vai vidēji smagiem (GFĀ no ≥ 30 līdz < 50 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (GFĀ < 15 ml/min/1,73 m²), kad nepieciešama dialīze, it īpaši, ja novērojama izteikta ķermeņa masas samazināšanās, zāles jālieto tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav pieejama informācija par Trimbow lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), un šiem pacientiem zāles jālieto ar piesardzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

HOPS

Trimbow nav piemērots lietošanai pediatrikajā populācijā (vecumā līdz 18 gadiem) hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) indikācijas gadījumā.

Astma

Trimbow drošums un efektivitāte, lietojot pediatrikajā populācijā (vecumā līdz 18 gadiem), līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Inhalācijām.

Lai nodrošinātu pareizu zāļu lietošanu, ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam jāparāda pacientam, kā pareizi lietot inhalatoru, turklāt arī regulāri jāpārbauda pacienta inhalācijas tehnikas pareizība (skatīt „*Lietošanas norādījumi*” zemāk). Pacientam jāiesaka rūpīgi izlasīt lietošanas instrukciju un ievērot tajā sniegtos norādījumus.

Šo zāļu inhalatora aizmugurē ir devu skaitītājs vai devu indikators, kas parāda atlikušo izsmidzināmo devu skaitu. Flakoniem zem spiediena ar 60 un 120 izsmidzināmām devām, katru reizi, kad pacients nospiež flakonu, tiek izsmidzināts šķīdums un devu skaits skaitītājā samazinās par vienu. Flakoniem zem spiediena ar 180 izsmidzināmām devām, katru reizi, kad pacients nospiež flakonu, tiek izsmidzināts šķīdums un indikators nedaudz pagriežas; atlikušo devu skaits parādās ar 20 devu intervāliem.

Pacients jābrīdina, ka jāparūpējas, lai inhalators nenokristu zemē, jo tā rezultātā skaitītājs var rādīt mazāku atlikušo devu skaitu.

Lietošanas norādījumi

Inhalatora aktivizēšana

Pirms pirmās inhalatora lietošanas reizes pacientam viena deva jāizsmidzina gaisā, lai pārlicinātos, ka inhalators darbojas pareizi (inhalatora aktivizēšana). Pirms aktivizēšanas flakoniem zem spiediena ar 60, 120 vai 180 izsmidzināmām devām, skaitītājam/indikatoram jābūt attiecīgi 61, 121 vai 180. Pēc aktivizēšanas skaitītājam/indikatoram jābūt 60, 120 vai 180.

Inhalatora lietošana

Pacientam inhalācijas laikā jāatrodas vertikāli - stāvus vai sēdus pozā. Pacienti jāievēro zemāk minētie norādījumi.

SVARĪGI: neveiciet pārāk ātri 2. līdz 5. punktā aprakstītās darbības:

1. Jāņem aizsargvāciņš no iemutņa un jāpārlicinās, ka iemutnis ir tīrs, tajā nav putekļu, netīrumu vai citu svešķermeņu.
2. Jāizelpo iespējami lēnāk un dziļāk, lai izelpotu gaisu no plaušām.
3. Inhalators jātur vertikāli, apgrieztā stāvoklī, un iemutnis jānovieto starp zobiem, bet nevajag tajā iekosties. Iemutnis jāņem ar lūpām, mēlei plakani atrodies zem iemutņa.
4. Vienlaikus jāveic lēna un dziļa ieelpa caur muti, piepildot plaušas ar gaisu (tas aizņem apmēram 4 – 5 sekundes). Uzsākot ieelpu, stingri jānospiež flakona zem spiediena pamatne, lai izsmidzinātu vienu devu.
5. Pēc ieelpas iespējami ilgāk jāaiztur elpa, pēc tam jāatvirza inhalators no mutes un lēnām jāizelpo. Nedrīkst izelpot inhalatorā.
6. Pēc tam jāpārbauda devu skaitītājs vai devu indikators, lai pārlicinātos, ka tas ir pagriezies.

Lai veiktu vēl otru inhalāciju, pacientam inhalators jātur vertikālā stāvoklī apmēram 30 sekundes un jāatkārto 2. līdz 6. punktā aprakstītās darbības.

Ja pēc inhalācijas no inhalatora augšpusē vai mutes malām parādās “migla”, procedūra jāatkārto, sākot ar 2. punktu.

Pēc lietošanas pacientam jāuzliek atpakaļ iemutņa aizsargvāciņš un jāpārbauda devu skaitītājs vai devu indikators.

Pēc inhalācijas pacientam jāizskalo muti ar ūdeni un tad ūdens jāizspļauj vai jāiztīra zobi (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Kad nepieciešams iegādāties jaunu inhalatoru

Pacientam jāiesaka iegādāties jaunu inhalatoru, kad devu skaitītājs vai indikators rāda 20 atlikušās devas. Inhalators jāpārstāj lietot, ja devu skaitītājs vai indikators rāda 0, jo atlikušie izsmidzinājumi var nenodrošināt pilnu izsmidzināmo devu.

Papildu norādījumi īpašām pacientu grupām

Pacienti ar vājām rokām varētu būt vieglāk turēt inhalatoru ar abām rokām. Tādēļ rādītājpirkstus jānovieto flakona zem spiediena augšpusē un abus īkšņus jātur uz inhalatora pamatnes.

Pacienti, kuriem ir grūtības sinhronizēt aerosola izsmidzināšanu ar ieelpu, var izmantot AeroChamber Plus krājtelpu, kas ir pareizi tīrīta saskaņā ar atbilstošo lietošanas instrukciju. Ārstam vai farmaceitam jāsniedz norādījumi par pareizu inhalatora un krājtelpas lietošanu un aprūpi, kā arī jāpārbauda lietošanas tehnika, lai nodrošinātu optimālu ieelpotās aktīvās vielas piegādi plaušās. To var nodrošināt ar AeroChamber Plus krājtelpu, veicot vienu nepārtrauktu lēnu un dziļu ieelpu bez kavēšanās starp izsmidzināšanu un inhalāciju. Alternatīvi, pacienti var arī vienkārši ieelpot un izelpot (caur muti) pēc izsmidzināšanas, kā norādīts krājtelpas lietošanas instrukcijā, lai inhalētu zāles (skatīt arī 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Tīrīšana

Regulārai inhalatora tīrīšanai pacientiem katru nedēļu jānoņem iemutņa vāciņš un jānoslauka iemutņa ārpusē un iekšpusē ar sausu drāniņu. Inhalatora tīrīšanai nedrīkst izņemt flakonus zem spiediena no izsmidzinātāja un nedrīkst arī izmantot ūdeni vai citus šķīdumus iemutņa tīrīšanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nav paredzēts akūtai ārstēšanai

Šīs zāles nav paredzētas akūtu bronhospazmu vai akūtas slimības paasinājuma ārstēšanai (t.i., kā glābšanas terapiju).

Paaugstināta jutība

Pēc lietošanas ziņots par tūlītējām paaugstinātas jutības reakcijām. Ja parādās alerģiskas reakcijas pazīmes, it īpaši angioedēma (ieskaitot elpošanas vai rīšanas traucējumus, mēles, lūpu un sejas pietūkumu), nātrene vai izsitumi uz ādas, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk cita terapija.

Paradoksāla bronhospazma

Var rasties paradoksāla bronhospazma ar tūlītēju sēkšanas un elpas trūkuma pastiprināšanos pēc zāļu lietošanas. Šādā gadījumā nepieciešama nekavējoša ārstēšana ar tūlītējas darbības inhalējamo (atvieglotājošo) bronhodilatatoru. Ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc, jānovērtē pacienta stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk cita terapija.

Slimības gaitas pasliktināšanās

Nav ieteicams strauji pārtraukt ārstēšanu. Ja pacientiem šķiet, ka ārstēšana nav efektīva, viņiem jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības, nepārtraucot zāļu lietošanu. Biežāka atvieglotājošo bronhodilatatoru lietošana liecina par pamatslimības pasliktināšanos un nepieciešamību atkārtoti izvērtēt terapiju. Pēkšņa vai progresējoša simptomu pasliktināšanās ir potenciāli dzīvību apdraudošs stāvoklis, tāpēc steidzami jāveic pacienta novērtējums.

Kardiovaskulārā iedarbība

Ilgstošas darbības bēta-2 agonista un ilgstošas darbības muskarīna antagonista dēļ jāievēro piesardzība, lietojot Trimbow pacientiem ar sirds aritmijām, it īpaši trešās pakāpes atrioventrikulāro blokādi un tahiaritmijām (paātrinātu un/vai neregulāru sirdsdarbību, tostarp priekškambaru mirdzēšanu), idiopātisku subvalvulāru aortas stenozi, hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju, smagu sirds slimību (it īpaši akūtu miokarda infarktu, sirds išēmisko slimību, sastrēguma sirds mazspēju), okluzīvām asinsvadu slimībām (it īpaši arteriosklerozi), arteriālo hipertensiju un aneirismu. Tāpat piesardzība jāievēro arī ārstējot pacientus ar zināmu vai iespējamu QTc intervāla pagarināšanos (QTc >450 milisekundes vīriešiem vai >470 milisekundes sievietēm), kas ir iedzimts vai zāļu izraisīts. Pacienti ar minētajiem kardiovaskulārajiem traucējumiem bija izslēgti no Trimbow klīniskajiem pētījumiem. Ierobežoti dati par pacientiem ar astmu un kardiovaskulārām blakusslimībām vai riska faktoriem liecina, ka šiem pacientiem ir arī augstāks nevēlamo blakusparādību, piemēram, lokālu sēnīšu infekciju vai disfonijas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja tiek plānota anestēzija ar halogenizētiem anestēzijas līdzekļiem, jāpārlicinās, lai Trimbow netiktu lietots vismaz 12 stundas pirms anestēzijas sākuma, jo pastāv sirds aritmiju risks.

Piesardzība jāievēro arī, ārstējot pacientus ar tireotoksikozi, cukura diabētu, feohromocitomu un neārstētu hipokaliēmiju.

Pneimonija pacientiem ar HOPS

Inhalējamās kortikosteroīdus lietojošiem HOPS slimniekiem novērots palielināts pneimonijas, arī tādas pneimonijas, kuras gadījumā nepieciešama hospitalizācija, biežums. Ir daži pierādījumi par pneimonijas riska pieaugumu līdz ar steroīdu devas palielināšanos, taču tas nav viennozīmīgi pierādīts visos pētījumos.

Pārliedzinošu klīnisko pierādījumu pneimonijas riska apmēra atšķirībām starp dažādiem vienas grupas inhalējamiem kortikosteroīdiem nav.

Ārstiem jāsaņem modrība attiecībā uz pneimonijas iespējamo rašanos HOPS slimniekiem, jo šādu infekciju klīniskās pazīmes pārklājas ar HOPS paasinājumu simptomiem.

Pneimonijas riska faktori HOPS slimniekiem ir smēķēšana, lielāks vecums, zems ķermeņa masas indekss (KMI) un smaga HOPS.

Kortikosteroīdu sistēmiskā iedarbība

Lietojot jebkuru inhalējamo kortikosteroīdu, iespējama sistēmiska iedarbība, it īpaši lietojot lielas devas, kas nozīmētas ilgstošai lietošanai. Trimbow dienas deva atbilst vidējai inhalējamā kortikosteroīda devai; turklāt sistēmiskā iedarbība ir novērojama daudz retāk salīdzinājumā ar iekšķīgi lietojamiem kortikosteroīdiem. Iespējamā sistēmiskā iedarbība ir: Kušinga sindroms, kušingoīdas pazīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums, augšanas aizkavēšanās, kaulu mineralizācijas blīvuma samazināšanās, un daudz retākos gadījumos dažādi psihiski vai uzvedības traucējumi, tajā skaitā, psihomotorā hiperaktivitāte, miega traucējumi, trauksme, depresija vai agresivitāte (it īpaši bērniem). Tādēļ ir svarīgi regulāri novērtēt pacienta stāvokli un samazināt inhalējamo kortikosteroīdu devu uz mazāko devu, kādā var uzturēt efektīvu astmas kontroli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Trimbow jālieto piesardzīgi pacientiem ar aktīvu vai latentu plaušu tuberkulozi un pacientiem ar sēnīšu un vīrusu izraisītām elpceļu infekcijām.

Hipokaliēmija

Bēta-2 agonistu terapija var izraisīt potenciāli bīstamu hipokaliēmiju. Tas var izraisīt nevēlamu kardiovaskulāru iedarbību. Īpaša piesardzība ieteicama pacientiem ar smagas pakāpes slimību, jo hipoksija šo ietekmi var pastiprināt. Hipokaliēmiju var pastiprināt arī vienlaicīga ārstēšana ar citām zālēm, kas var izraisīt hipokaliēmiju, piemēram, ksantīna atvasinājumiem, steroīdiem un diurētiskajiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ieteicams ievērot piesardzību arī gadījumos, kad tiek lietoti vairāki atvieglojošie bronhodilatatori. Šādos gadījumos ieteicams novērot kālija līmeni serumā.

Hiperglikēmija

Formoterola inhalācija var paaugstināt glikozes līmeni asinīs. Tādēļ pacientiem ar cukura diabētu terapijas laikā rūpīgi jānovēro glikozes līmenis asinīs saskaņā ar apstiprinātajām vadlīnijām.

Antiholīnērgiskā iedarbība

Glikopironijs jālieto piesardzīgi pacientiem ar slēgta kakta glaukomu, prostatas hiperplāziju vai urīna aizturi. Pacienti jāinformē par akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmēm un simptomiem, un viņiem jāiesaka nekavējoties pārtraukt ārstēšanu un sazināties ar ārstu, novērojot kādu no šīm pazīmēm vai simptomiem.

Turklāt glikopironija antiholīnērgiskās iedarbības dēļ, ilgstoša lietošana kopā ar citām antiholīnērgiskās iedarbības zālēm nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze, it īpaši, ja novērojama izteikta ķermeņa masas samazināšanās, Trimbow drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šie pacienti jānovēro attiecībā uz iespējamām nevēlamajām blakusparādībām.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Trimbow jālieto tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šie pacienti jānovēro attiecībā uz iespējamām nevēlamajām blakusparādībām.

Orofaringeālu infekciju profilakse

Lai samazinātu orofaringeālas *Candida* infekcijas risku, pacientiem jāiesaka izskalot muti ar ūdeni un tad ūdeni izspļaut vai iztīrīt zobus pēc nozīmētās devas inhalācijas.

Redzes traucējumi

Saistībā ar sistēmisku un lokālu kortikosteroīdu lietošanu var tikt ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam ir tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver pacienta norīkošana pie oftalmologa, lai novērtētu to iespējamās cēloņus, kas var būt, piemēram, katarakta, glaukoma vai tādas retas slimības kā centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par ko ir ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un lokālas lietošanas.

Pakāpeniska ārstēšanas pārtraukšana

Ārstam pacienti regulāri jānovērtē, lai nodrošinātu optimālas beklometazona/formoterola/glikopironija devas, un tās tiktu mainītas tikai pēc ārsta ieteikuma. Devas pakāpeniski jāsamazina līdz vismazākajām devām, kuras lietojot tiek nodrošināta efektīva astmas simptomu kontrole.

Etilspirta saturs

Šīs zāles satur 8,856 mg etilspirta katrā izsmidzinājumā, kas ir līdzvērtīgi 17,712 mg katrā devā, ko veido divi izsmidzinājumi. Teorētiski pastāv mijiedarbības risks, it īpaši jutīgiem pacientiem, kuri lieto disulfīrāmu vai metronidazolu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Tā kā glikopironija eliminācija notiek galvenokārt caur nierēm, iespējama mijiedarbība ar zālēm, kas ietekmē nieru eliminācijas mehānismus (skatīt 5.2. apakšpunktu). Organisko katjonu transportēšanas nomākuma ietekme (izmantojot cimetidīnu kā OCT2 un MATE1 transportieru inhibitoru) uz inhalējamā glikopironija farmakokinētiku nierēs uzrādīja ierobežotu kopējās sistēmiskās iedarbības (AUC_{0-t}) palielināšanos par 16% un nelielu nieru klīrensa samazināšanos par 20% pēc vienlaicīgas lietošanas ar cimetidīnu.

Beklometazons ir mazāk atkarīgs no CYP3A metabolisma, nekā daži citi kortikosteroīdi, un kopumā mijiedarbība ir maz ticama; tomēr nevar izslēgt sistēmiskās iedarbības iespēju, vienlaicīgi lietojot ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, ritonavīru, kobicistatu), tādēļ, lietojot šādas zāles, ieteicams ievērot piesardzību un veikt atbilstošu uzraudzību.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Saistībā ar formoterola lietošanu

Lietojot pacientiem inhalējamo formoterolu, ieteicams izvairīties no kardiāli neselektīvo bēta blokatoru lietošanas (ieskaitot acu pilienus). Ja to lietošana ir absolūti nepieciešama, formoterola iedarbība samazināsies vai izzudīs.

Vienlaicīga citu bēta adrenerģisku zāļu lietošana var izraisīt papildinošu iedarbību; šī iemesla dēļ jāievēro piesardzība, nozīmējot citas bēta adrenerģiskas zāles vienlaicīgi ar formoterolu.

Vienlaicīga lietošana ar hinidīnu, disopiramīdu, prokainamīdu, fenotiazīniem, antihistamīniem, monoamīnoksidāzes inhibitoriem un tricikliskajiem antidepresantiem var pagarināt QTc intervālu un palielināt kambaru aritmiju risku. Turklāt, L-dopas, L-tiroksīna, oksitocīna un alkohola lietošana var samazināt sirds toleranci pret bēta-2 simpatomimētiskajiem līdzekļiem.

Vienlaicīga lietošana ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem vai zālēm ar līdzīgām īpašībām, piemēram, furazolidonu un prokarbazīnu, var veicināt hipertensīvas reakcijas.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem anestēziju ar halogēniem ogļūdeņraža savienojumiem, ir palielināts aritmiju risks.

Vienlaicīga lietošana ar ksantīna atvasinājumiem, steroīdiem vai diurētiskajiem līdzekļiem var pastiprināt iespējamo bēta₂-agonistu hipokaliēmisko iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto uzpirkstītes glikozīdus, hipokaliēmija var palielināt noslieci uz aritmijām.

Saistībā ar glikopironija lietošanu

Ilgstoša Trimbrow lietošana kopā ar citām antiholīnerģiskās iedarbības zālēm nav pētīta, tāpēc nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Nav pieredzes vai pierādījumu par nesējvielas norflurāna (HFA134a) lietošanas drošumu cilvēkiem grūtniecības vai krūts barošanas periodā. Tomēr pētījumi par HFA134a ietekmi uz reproduktīvo funkciju un embrija/augļa attīstību dzīvniekiem neuzrādīja klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības.

Grūtniecība

Dati par Trimbrow lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Glikokortikoīdiem raksturīga nelabvēlīga iedarbība agrīnā grūtniecības periodā, bet tādiem bēta-2 simpatomimētiķiem kā formoterols novērota tokolītiska iedarbība. Tāpēc, piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Trimbrow lietošanas grūtniecības laikā un dzemdību laikā.

Trimbrow lietošana grūtniecības laikā ir pieļaujama tikai tādā gadījumā, ja paredzamais ieguvums pacientei atsver iespējamo risku auglim. Jaundzimušie un zīdaiņi, kuru mātes ir saņēmušas ievērojamas devas, jānovēro attiecībā uz virsnieru nomākuma pazīmēm.

Barošana ar krūti

Atbilstoši klīniskie dati par Trimbrow lietošanu krūts barošanas periodā cilvēkiem nav pieejami.

Glikokortikoīdi cilvēkiem izdalās mātes pienā. Ir pamats uzskatīt, ka arī beklometazona dipropionāts un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nav zināms, vai formoterols un glikopironijs (ieskaitot to metabolītus) izdalās cilvēka pienā, bet šīs vielas ir konstatētas dzīvnieku pienā zīdīšanas periodā. Tādi antiholīnerģiskie līdzekļi kā glikopironijs varētu nomākt laktāciju.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Trimbow jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Specifiski pētījumi par Trimbow drošumu attiecībā uz fertilitāti cilvēkiem nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Trimbow neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar HOPS vai astmu attiecīgi bija: disfonija (0,3% un 1,5%) un mutes dobuma kandidoze (0,8% un 0,3%), kas ir izplatīta inhalējamo kortikosteroīdu blakusparādība, muskuļu spazmas (0,4% un 0,2%), kas raksturīgas ilgstošas darbības bēta-2 agonistiem, sausuma sajūta mutē (0,4% un 0,5%), kas ir tipiska antiholīnērgisko līdzekļu izpausme.

Astmas pacientiem nevēlamās blakusparādības mēdz izpausties biežāk pirmajos 3 mēnešos pēc terapijas uzsākšanas un kļūst retākas pēc ilgākas zāļu lietošanas (pēc 6 ārstēšanas mēnešiem).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar beklometazona dipropionātu/formoterolu/glikopironiju, kuras tika novērotas klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas pieredzē, kā arī nevēlamās blakusparādības, kas uzskaitītas atsevišķām tirdzniecībā pieejamajām sastāvdaļām, ir sniegtas zemāk, atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežums tiek definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
Infekcijas un infestācijas	Pneimoniya (HOPS slimniekiem), faringīts, mutes dobuma kandidoze, urīnceļu infekcija ¹ , nazofaringīts ¹	Bieži
	Gripa ¹ , mutes dobuma sēnīšu infekcija, rīkles un mutes dobuma kandidoze, barības vada kandidoze, sēnīšu (oro)faringīts, sinusīts ¹ , rinīts ¹ , gastroenterīts ¹ , vulvovagināla kandidoze ¹	Retāk
	Apakšējo elpceļu infekcija (sēnīšu izraisīta)	Reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Granulocitopēnija ¹	Retāk
	Trombocitopēnija ¹	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi	Alerģiskais dermatīts ¹	Retāk
	Paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā eritēma, lūpu, sejas, acu un rīkles tūska	Reti
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Vīrsnieru dziedzeru darbības nomākums ¹	Ļoti reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija, hiperglikēmija	Retāk
	Samazināta ēstgriba	Reti
Psihiskie traucējumi	Nemiers ¹	Retāk
	Psihomotora hiperaktivitāte ¹ , miega traucējumi ¹ , trauksme, depresija ¹ , agresivitāte ¹ , uzvedības pārmaiņas (galvenokārt bērniem) ¹	Biežums nav zināms
	Bezmiegs	Reti

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Trīce, reibonis, disgeizija ¹ , hipoestēzija ¹	Retāk
	Pārmērīga miegainība	Reti
Acu bojājumi	Neskaidra redze (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)	Biežums nav zināms
	Glaukoma ¹ , katarakta ¹	Ļoti reti
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes kanāla iekaisums ¹	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Priekškambaru mirdzēšana, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, tahikardija, tahiaritmija ¹ , sirdsklauves	Retāk
	Stenokardija (stabila ¹ un nestabila), ekstrasistolē (kambaru ¹ un supraventrikulāras), atrioventrikulārā savienojuma ritms, sinusa bradikardija	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hiperēmija ¹ , piesarkums ¹ , hipertensija	Retāk
	Asins ekstravazācija	Reti
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Disfonija	Bieži
	Astmatiska krīze ¹ , klepus, produktīvs klepus ¹ , rīkles kairinājums, asiņošana no deguna ¹ , rīkles eritēma	Retāk
	Paradoksālā bronhospazma ¹ , astmas paasinājums, orofaringeālas sāpes, rīkles iekaisums, sausa rīkle	Reti
	Aizdusa ¹	Ļoti reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja ¹ , sausuma sajūta mutē, disfāģija ¹ , slikta dūša, dispepsija ¹ , dedzinoša sajūta lūpās ¹ , zobu kariess ¹ , (aftozs) stomatīts	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ¹ , nātrene, nieze, pastiprināta svīšana ¹	Retāk
	Angioedēma ¹	Reti
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu spazmas, mialģija, sāpes ekstremitātē ¹ , muskuloskeletālas krūškurvja sāpes ¹	Retāk
	Augšanas aizkavēšanās ¹	Ļoti reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Dizūrija, urīna aizture, nefrīts ¹	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ¹	Retāk
	Astēnija	Reti
	Perifēra tūska ¹	Ļoti reti
Izmeklējumi	Paaugstināts C-reaktīvā proteīna līmenis ¹ , palielināts trombocītu skaits ¹ , palielināts brīvo taukskābju daudzums ¹ , paaugstināts insulīna līmenis asinīs ¹ un paaugstināts ketonvielu līmenis asinīs ¹ , pazemināts kortizola līmenis ¹	Retāk
	Paaugstināts asinsspiediens ¹ , pazemināts asinsspiediens ¹	Reti
	Samazināts kaulu blīvums ¹	Ļoti reti

¹ Zāļu aprakstā ziņotā nevēlamā blakusparādība ir novērota vismaz vienai no atsevišķajām zāļu sastāvdaļām, bet tā nav novērota Trimbrow klīniskās attīstības programmā.

Zemāk minētās novērotās nevēlamās blakusparādības parasti ir saistītas ar šādām zālēm:

Beklometazona dipropionāts

Pneimonija, mutes dobuma sēnīšu infekcijas, sēnīšu izraisītas apakšējo elpceļu infekcijas, disfonija, rīkles kairinājums, hiperglikēmija, psihiskie traucējumi, pazemināts kortizola līmenis, neskaidra redze.

Formoterols

Hipokaliēmija, hiperglikēmija, trīce, sirdsklauves, muskuļu spazmas, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, paaugstināts asinsspiediens, pazemināts asinsspiediens, priekškambaru mirdzēšana, tahikardija, tahiaritmija, stenokardija (stabila un nestabila), kambaru ekstrasistoles, atrioventrikulārā savienojuma ritms.

Glikopironijs

Glaukoma, priekškambaru mirdzēšana, tahikardija, sirdsklauves, sausuma sajūta mutē, zobu kariess, dizūrija, urīna aizture, urīnceļu infekcija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Trimbow pārdozēšana var izraisīt pazīmes un simptomus, kas saistīti ar tā atsevišķo sastāvdaļu farmakoloģisko iedarbību, tajā skaitā bēta-2 agonistu vai antiholīnērgisko līdzekļu pārdozēšanas izpausmes un zināmo inhalējamo kortikosteroīdu iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pārdozēšanas gadījumā jānodrošina atbilstoša pacienta simptomu kontrole un novērošana, ja nepieciešams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, adrenerģiskie līdzekļi kombinācijā ar antiholīnērgiskiem līdzekļiem, ieskaitot trīskāršas kombinācijas ar kortikosteroīdiem. ATKĶ kods: R03AL09.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Trimbow satur beklometazona dipropionātu, formoterolu un glikopironiju (BDP/FF/G) šķīduma formā, kas veido aerosolu ar īpaši smalkām daļiņām ar vidējo masas mediānas aerodinamisko diametru (MMAD) apmēram 1,1 mikrometri un trīs sastāvdaļu nogulsnešanos. Trimbow aerosola daļiņas vidēji ir daudz mazākas, salīdzinot ar šķīdumiem, kas neveido īpaši smalkas daļiņas. Beklometazona dipropionāta gadījumā tas pastiprina iedarbību, salīdzinot ar ne īpaši smalkām daļiņām (100 mikrogrami beklometazona dipropionāta Trimbow aerosolā ar īpaši smalkām daļiņām atbilst 250 mikrogramiem beklometazona dipropionāta aerosolā, kas neveido īpaši smalkas daļiņas).

Beklometazona dipropionāts

Beklometazona dipropionātam, ko lieto inhalāciju veidā ieteicamajās devās, piemīt glikokortikoīdu pretiekaisuma ietekme plaušās. Glikokortikoīdi tiek plaši izmantoti iekaisuma nomāksanai pacientiem ar hroniskām elpceļu iekaisuma slimībām. To darbību nodrošina saistīšanās ar glikokortikoīdu receptoriem citoplazmā, kas izraisa palielinātu gēnu, kas kodē pretiekaisuma olbaltumvielas, transkripciju.

Formoterols

Formoterols ir selektīvs bēta-2 adrenerģiskais agonists, kas izraisa bronhu gludo muskuļu atslābināšanu pacientiem ar atgriezenisku elpceļu nosprostošanos. Bronhus paplašinošā darbība sākas ātri – 1 – 3 minūšu laikā pēc inhalācijas, un pēc vienreizējas devas lietošanas tā ilgst 12 stundas.

Glikopironijs

Glikopironijs ir muskarīna receptoru antagonists (antiholīnērgiska viela) ar augstu afinitāti un ilgstošu iedarbību, ko pacienti lieto inhalāciju veidā bronhu paplašināšanai. Glikopironijs darbojas, bloķējot bronhus sašaurinošo acetilholīna iedarbību elpceļu gludo muskuļu šūnās, tādējādi paplašinot elpceļus. Glikopironija bromīds ir muskarīna receptoru antagonists ar augstu afinitāti, kam ir pierādīta vairāk nekā 4 reizes lielāka selektivitāte pret cilvēka M3 receptoriem nekā pret cilvēka M2 receptoriem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

HOPS

III fāzes klīniskās attīstības programma HOPS slimniekiem tika veikta ar BDP/FF/G 87/5/9 un ietvēra divus aktīvi kontrolētus pētījumus 52 nedēļu garumā. TRILOGY pētījumā BDP/FF/G salīdzināja ar fiksētu beklometazona dipropionāta un formoterola 100/6 mikrogramu kombināciju, lietojot divas inhalācijas divas reizes dienā (1 368 randomizēti pacienti). TRINITY pētījumā BDP/FF/G salīdzināja ar tiotropija 18 mikrogramu inhalācijas pulveri cietā kapsulā, lietojot vienu inhalāciju vienu reizi dienā; turklāt iedarbību salīdzināja ar brīvi sagatavotu trīskāršu kombināciju, kurā ietilpa fiksēta beklometazona dipropionāta un formoterola 100/6 mikrogramu kombinācija (kas atbilst 84,6/5,0 mikrogramu ievadītajai devai), ko lietoja pa divām inhalācijām divas reizes dienā, un tiotropija 18 mikrogramu inhalācijas pulveris cietā kapsulā, ko lietoja pa vienai inhalācijai vienu reizi dienā (2 691 randomizēti pacienti). Abos pētījumos piedalījās pacienti ar HOPS klīnisko diagnozi un nopietniem vai ļoti nopietniem gaisa plūsmas ierobežojumiem (FEV₁ mazāk par 50% no paredzamās normas) - 10 vai vairāk ballēm, vērtējot simptomus ar HOPS novērtējuma testu (CAT), un vismaz vienu HOPS paasinājumu iepriekšējā gadā. Šajos divos pētījumos bija iekļauti apmēram 20% pacientu, kuri lietoja AeroChamber Plus krājtelpu.

Turklāt tika veikti divi IIIb fāzes pētījumi, lai pierādītu BDP/FF/G klīnisko efektivitāti un drošumu. TRISTAR bija 26 nedēļu ilgs aktīvi kontrolēts atklāts pētījums, kurā BDP/FF/G salīdzināja ar brīvi sagatavotu kombināciju, kas sastāvēja no fiksētas devas flutikazona/vilanterola 92/22 mikrogramu inhalācijas pulvera kombinācijas, vienas inhalācijas vienu reizi dienā plus tiotropija 18 mikrogramu inhalācijas pulvera, cietās kapsulas, vienas inhalācijas vienu reizi dienā (1 157 randomizēti pacienti). TRIBUTE bija 52 nedēļu ilgs, aktīvi kontrolēts pētījums, kurā salīdzināja BDP/FF/G ar fiksētu kombināciju, kas sastāvēja no indakaterola/glikopironija 85/43 mikrogramu inhalācijas pulvera kombinācijas, cietās kapsulas, vienas inhalācijas vienu reizi dienā (1 532 randomizēti pacienti). Abi pētījumi tika veikti ar līdzīgu HOPS slimnieku populāciju kā pētījumos TRILOGY un TRINITY.

HOPS paasinājumu samazināšana

Salīdzinot ar fiksēto beklometazona dipropionāta un formoterola kombināciju, BDP/FF/G samazināja vidēji smagu/smagu paasinājumu biežumu 52 nedēļu periodā par 23% (biežums: 0,41 salīdzinājumā ar 0,53 gadījumiem uz pacientu/gadā; $p = 0,005$). Salīdzinot ar tiotropiju, BDP/FF/G samazināja vidēji smagu/smagu paasinājumu biežumu 52 nedēļu periodā par 20% (biežums: 0,46 salīdzinājumā ar 0,57 gadījumiem uz pacientu/gadā; $p = 0,003$). Salīdzinot ar fiksēto indakaterola un glikopironija kombināciju, BDP/FF/G samazināja vidēji smagu/smagu paasinājumu biežumu 52 nedēļu periodā par 15% (biežums: 0,50 salīdzinājumā ar 0,59 gadījumiem uz pacientu/gadā; $p = 0,043$). Salīdzinot ar tiotropiju, BDP/FF/G samazināja smagu paasinājumu biežumu (t.i., izņemot vidēji smagus paasinājumus) par 32% (biežums: 0,067 salīdzinājumā ar 0,098 gadījumiem uz pacientu/gadā; $p = 0,017$). Salīdzinot BDP/FF/G ar brīvi sagatavotu trīskāršu kombināciju, kas sastāvēja no beklometazona dipropionāta un formoterola fiksētas kombinācijas plus tiotropija, netika novērotas atšķirības (vidēji smagu/smagu paasinājumu biežums: 0,46 salīdzinājumā ar 0,45 gadījumiem uz pacientu/gadā).

Turklāt, salīdzinot ar fiksēto beklometazona dipropionāta un formoterola kombināciju un ar tiotropiju, BDP/FF/G ievērojami pagarināja laiku līdz pirmajam paasinājumam (riskā attiecība attiecīgi 0,80 un 0,84; $p =$ attiecīgi 0,020 un 0,015), bet salīdzinājumā ar brīvās trīskāršās kombinācijas, kas sastāvēja no beklometazona dipropionāta un formoterola fiksētas kombinācijas plus tiotropija, iedarbību netika novērotas atšķirības (riskā attiecība 1,06).

Ietekme uz plaušu funkciju

FEV₁ pirms zāļu devas

Salīdzinot ar fiksēto beklometazona dipropionāta un formoterola kombināciju, BDP/FF/G pēc 26 ārstēšanas nedēļām uzlaboja pirms zāļu devas mērīto FEV₁ par 81 ml, bet pēc 52 ārstēšanas nedēļām – par 63 ml. Salīdzinot ar tiotropiju, BDP/FF/G pēc 26 ārstēšanas nedēļām uzlaboja pirms zāļu devas mērīto FEV₁ par 51 ml, bet pēc 52 ārstēšanas nedēļām – par 61 ml. Tā bija statistiski nozīmīga uzlabošanās ($p < 0,001$). Salīdzinot ar fiksēto indakaterola un glikopironija kombināciju, BDP/FF/G pēc 52 ārstēšanas nedēļām uzlaboja pirms zāļu devas mērīto FEV₁ par 22 ml ($p = 0,018$). Līdzīgi uzlabojumi, lai arī tie nav statistiski nozīmīgi, tika novēroti 26. un 52. nedēļā. Salīdzinot BDP/FF/G ar brīvi sagatavoto trīskāršo kombināciju, kas sastāvēja no beklometazona dipropionāta un formoterola fiksētas kombinācijas plus tiotropija, netika novērotas atšķirības (pirms zāļu devas mērītā FEV₁ atšķirība par 3 ml pēc 52 ārstēšanas nedēļām).

FEV₁ 2 stundas pēc zāļu devas

Salīdzinot ar fiksēto beklometazona dipropionāta un formoterola kombināciju, BDP/FF/G pēc 26 ārstēšanas nedēļām par 117 ml uzlaboja 2 stundas pēc zāļu devas mērīto FEV₁ un pēc 52 ārstēšanas nedēļām šis rādītājs uzlabojās par 103 ml ($p < 0,001$). Šo mērķa kritēriju noteica tikai TRILOGY pētījumā.

Ieelpas kapacitāte (IC)

Salīdzinot ar tiotropiju, BDP/FF/G ievērojami uzlaboja ieelpas kapacitāti (*inspiratory capacity*, IC) – par 39 ml ($p = 0,025$) un 60 ml ($p = 0,001$) attiecīgi pēc 26 un 52 ārstēšanas nedēļām. Līdzīgu iedarbību novēroja, salīdzinot BDP/FF/G ar brīvi sagatavoto trīskāršo kombināciju. Šo mērķa kritēriju noteica tikai TRINITY pētījumā.

Ar simptomiem saistītie iznākumi

BDP/FF/G ievērojami samazināja aizdusu (vērtējot pēc pārejošas aizdusas indeksa (*Transition Dyspnoea Index*, TDI) fokālo punktu skaita (*focal score*)) pēc 26 ārstēšanas nedēļām salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (par 1,71 vienībām; $p < 0,001$), bet koriģētā vidējā atšķirība salīdzinājumā ar fiksēto beklometazona dipropionāta un formoterola kombināciju nebija statistiski nozīmīga (0,21 vienības; $p = 0,160$). Analizējot pacientus ar atbildes reakciju pēc terapijas, BDP/FF/G lietotāju vidū pēc 26 nedēļām ievērojami lielākam pacientu procentuālajam īpatsvaram novēroja klīniski nozīmīgu uzlabošanos (fokālā punktu skaita palielināšanās vismaz par 1) salīdzinājumā ar fiksētu beklometazona dipropionāta un formoterola kombināciju (57,4% salīdzinājumā ar 51,8%; $p = 0,027$). TDI noteica tikai TRILOGY pētījumā.

Tāpat BDP/FF/G statistiski nozīmīgi uzrādīja pārākumu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanā (pēc Sv. Džordža slimnīcas Elpošanas vērtējuma anketas (*Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ) kopējā punktu skaita), salīdzinot ar fiksēto beklometazona dipropionāta un formoterola kombināciju, tiotropiju un fiksētu indakaterola un glikopironija kombināciju. Salīdzinot BDP/FF/G un brīvi sagatavoto trīskāršo kombināciju, kas sastāvēja no flutikazona un vilanterola fiksētas kombinācijas plus tiotropija, netika novērotas atšķirības. Analizējot pacientus ar atbildes reakciju pēc terapijas, BDP/FF/G lietotāju vidū pēc 26 un 52 ārstēšanas nedēļām ievērojami lielākam pacientu procentuālajam īpatsvaram novēroja klīniski nozīmīgu uzlabošanos (samazināšanos par vismaz 4 punktiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli) salīdzinājumā ar fiksētās beklometazona dipropionāta un formoterola kombinācijas un tiotropija lietotājiem.

Astma

III fāzes klīniskās attīstības programma astmas slimniekiem ietvēra divus randomizētus, dubultaklus aktīvi kontrolētus pētījumus 52 nedēļu garumā, no kuriem vienā izmantoja vidēju ICS devas stiprumu (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN) un otrā – lielu ICS devas stiprumu (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Abos pētījumos piedalījās pieauguši pacienti ar astmas klīnisko diagnozi, kuriem nebija izdevies panākt slimības kontroli ar duālas iedarbības balstterapiju, izmantojot vidējas devas (TRIMARAN) vai lielas devas (TRIGGER) ICS/LABA kombināciju (ACQ-7 rādītājs $\geq 1,5$). Lai varētu piedalīties pētījumā, pacientiem anamnēzē bija jābūt vismaz vienam astmas paasinājumam, kam bija

nepieciešama ārstēšana ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem, vai neatliekamās palīdzības nodaļas apmeklējums, vai ievietošana stacionārā iepriekšējā gadā.

TRIMARAN pētījumā divas BDP/FF/G 87/5/9 mikrogramu inhalācijas divas reizes dienā (N=579) salīdzināja ar fiksētu beklometazona dipropionāta (BDP) un formoterola (FF) 100/6 mikrogramu kombināciju, lietojot divas inhalācijas divas reizes dienā (ievadītā deva 84,6/5,0 mikrogrami) (N=576). TRIGGER pētījumā divas BDP/FF/G 172/5/9 mikrogramu inhalācijas divas reizes dienā (N=573) salīdzināja ar fiksētu BDP un FF 200/6 mikrogramu kombinācijas monoterapiju, lietojot divas inhalācijas divas reizes dienā (ievadītā deva 177,7/5,1 mikrogrami) (N=576), vai šīs terapijas kombināciju ar divām 2,5 mikrogramu tiotropija inhalācijām dienā (N=288) atklātā trīskāršās kombinācijas grupā.

Pētījumu galvenais mērķis bija pierādīt BDP/FF/G 87/5/9 vai BDP/FF/G 172/5/9 (divas inhalācijas divas reizes dienā) pārākumu salīdzinājumā ar attiecīgajām fiksētās duālās kombinācijas zālēm (vidējas vai lielas devas ICS/LABA) attiecībā uz abiem primārajiem mērķa kritērijiem (pirms zāļu devas lietošanas noteiktā FEV₁ izmaiņas 26. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli un vidēji smagu un smagu paasinājumu biežums 52 nedēļu periodā).

TRIGGER pētījums nebija paredzēts BDP/FF/G 172/5/9 efektivitātes salīdzināšanai ar BDP/FF + 2,5 mikrogramu tiotropija efektivitāti. Aprakstošie rezultāti ir attēloti 1. tabulā.

Divos pivotālajos pētījumos iekļauto pacientu vecuma mediāna bija 54 gadi. Mazāk nekā 20% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki, un aptuveni 60% pacientu bija sievietes. Pētījuma laikā aptuveni 16% (TRIMARAN) un 23% (TRIGGER) pacientu lietoja AeroChamber Plus krājtelpu.

Astmas paasinājumu samazināšana

TRIMARAN pētījumā, salīdzinot ar fiksētu BDP/FF 100/6 mikrogramu kombināciju, BDP/FF/G 87/5/9 nozīmīgi samazināja vidēji smagu/smagu paasinājumu biežumu (koriģētā biežuma attiecība 0,846, 95%TI [0,725; 0,987]).

TRIGGER pētījumā, salīdzinot ar fiksētu BDP/FF 200/6 mikrogramu kombināciju, BDP/FF/G 172/5/9 arī vairāk samazināja vidēji smagu/smagu paasinājumu biežumu, bet šī iedarbība netika atzīta par statistiski ticamu (koriģētā biežuma attiecība 0,880, 95%TI [0,751; 1,030], p=0,11). Hierarhiskās testēšanas dēļ visiem TRIGGER pētījuma efektivitātes mērķa kritērijiem un iepriekš noteiktajai smago paasinājumu analīzei (apkopotie dati no TRIMARAN un TRIGGER pētījumiem) tika iegūtas tikai nominālās p-vērtības (1. tabula).

TRIMARAN un TRIGGER pētījumu dati liecina, ka trīskāršās kombinācijas lietotāju grupā laiks līdz pirmajam vidēji smagajam/smagajam paasinājumam (sekundārais mērķa kritērijs) bija garāks salīdzinājumā ar attiecīgās duālās kombinācijas lietotāju grupu.

Ietekme uz plaušu funkciju

Abos pētījumos BDP/FF/G 87/5/9 un BDP/FF/G 172/5/9 uzlaboja plaušu funkcijas parametrus – pirms devas noteikto FEV₁ (viens no primārajiem mērķa kritērijiem), maksimālo_{0-3h} FEV₁ un (maksimālo izelpas plūsmu) no rīta (galvenie sekundārie mērķa kritēriji), salīdzinot ar fiksētu beklometazona dipropionāta un attiecīgi formoterola 100/6 un 200/6 mikrogramu kombināciju pēc 26 nedēļu ārstēšanas perioda. Visi šie uzlabojumi bija statistiski nozīmīgi (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti

Pētījums	TRIMARAN	TRIGGER	
Salīdzināmais lielums N = ārstēšanas grupā randomizētie pacienti	BDP/FF/G 87/5/9 (N=579) salīdzinājumā ar BDP/FF ¹ 84,6/5 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) salīdzinājumā ar BDP/FF ¹ 177,7/5,1 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) salīdzinājumā ar BDP/FF ¹ 177,7/5,1 + tiotropijs 2,5 ² (N=288)
Primārie mērķa kritēriji			
FEV ₁ pirms devas pēc 26 nedēļām (viens no primārajiem mērķa kritērijiem)			
Ārstēšanas atšķirība	+57 ml	+73 ml	-45 ml
p-vērtība	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
Vidēji smagi/smagi paasinājumi 52 nedēļu periodā (viens no primārajiem mērķa kritērijiem)			
Koriģētais biežums uz pacientgadu	1,83 salīdzinājumā ar 2,16	1,73 salīdzinājumā ar 1,96	1,73 salīdzinājumā ar 1,63
Biežuma izmaiņas	-15,4%	-12,0%	+7,0%
p-vērtība	p = 0,033	p = 0,110 (n.t.)	p = 0,502*
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji un pārējie sekundārie mērķa kritēriji			
Maksimālais _{0-3h} FEV ₁ pēc 26 nedēļām (galvenais sekundārais mērķa kritērijs)			
Ārstēšanas atšķirība	+84 ml	+105 ml	-33 ml
p-vērtība	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
Maksimālā izelpas plūsma (PEF) no rīta 26 nedēļu periodā (galvenais sekundārais mērķa kritērijs)			
Ārstēšanas atšķirība	+8 l/min	+8 l/min	-0,2 l/min
p-vērtība	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
Smagu paasinājumu biežums 52 nedēļu periodā, apkopotā analīze (galvenais sekundārais mērķa kritērijs)			
Koriģētais biežums uz pacientgadu	0,24 salīdzinājumā ar 0,31		n.a.
Rādītāja izmaiņas	-23,0%		
p-vērtība	p = 0,008*		
Laiks līdz pirmajam vidēji smagajam/smagajam paasinājumam 52 nedēļu periodā (sekundārais mērķa kritērijs)			
Riska attiecība	0,84	0,80	1,03
p-vērtība	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
Laiks līdz pirmajam smagajam paasinājumam 52 nedēļu periodā, apkopotā analīze (sekundārais mērķa kritērijs)			
Riska attiecība	0,79		n.a.
p-vērtība	p = 0,011*		

Abi primārie mērķa kritēriji (pirms zāļu devas noteiktā FEV₁ izmaiņas 26. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli un vidēji smagu/smagu paasinājumu biežums 52 nedēļu periodā) un galvenie sekundārie mērķa kritēriji (maksimālais_{0-3h} FEV₁ 26. nedēļā, PEF no rīta 26 nedēļu periodā un smagu paasinājumu biežums [apkopotā

analīze par TRIMARAN un TRIGGER pētījumiem] 52 nedēļu periodā) tika analizēti samazinošās, noslēgtās apstiprinošās testēšanas stratēģijas ietvaros un tādējādi pakļauti multiplicitātes kontrolei.

Tā kā TRIGGER pētījumā viens no primārajiem mērķa kritērijiem neuzrādīja statistiski ticamu pārākumu, TRIGGER efektivitātes mērķa kritēriju un smago paasinājumu biežuma rezultātiem (apkopotās analīzes) ir minētas nominālās p-vērtības, un šie rādītāji ir attēloti informatīvos nolūkos.

Tā kā TRIGGER pētījums nebija paredzēts BDP/FF/G 172/5/9 un BDP/FF 177,7/5,1 plus 2,5 mikrogrami tiotropija kombinācijas efektivitātes salīdzināšanai, nav skaidrs, vai konstatētās atšķirības ir patiesa vai nejauša atradne.

n.a. = nav attiecināms

n.t. = nav statistiski ticams

¹ = fiksēta beklometazona dipropionāta (BDP) plus formoterola fumarāta (FF) kombinācija

² = atklātā pētījuma grupa

* = nominālās p-vērtības

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Trimbow visās pediatriskās populācijas HOPS apakšgrupās.

Trimbow drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem ar astmu vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Trimbow – fiksēta kombinācija

Beklometazona dipropionāta, formoterola un glikopironija sistēmiskā iedarbība ir pētīta farmakokinētikas pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie. Pētījumā salīdzināja datus pēc vienas Trimbow devas lietošanas (4 inhalācijas ar 100/6/25 mikrogramu devu, izmantojot tirgū nepieejamas zāles ar divas reizes lielāku glikopironija daudzumu nekā apstiprināts) vai vienas brīvi sagatavotās beklometazona dipropionāta/formoterola (4 inhalācijas ar 100/6 mikrogramu devu) un glikopironija (4 inhalācijas ar 25 mikrogramu devu) devas kombinācijas lietošanas. Beklometazona dipropionāta galvenā aktīvā metabolīta (beklometazona 17-monopropionāta) un formoterola maksimālā koncentrācija plazmā un sistēmiskā iedarbība bija līdzīga ar attiecīgajiem rādītājiem pēc fiksētas vai brīvi sagatavotas kombinācijas lietošanas. Glikopironijam maksimālā koncentrācija plazmā bija līdzīga pēc fiksētās vai brīvi sagatavotās kombinācijas lietošanas, bet sistēmiskā iedarbība pēc Trimbow lietošanas bija nedaudz lielāka nekā pēc brīvi sagatavotās kombinācijas lietošanas. Šajā pētījumā tika vērtēta arī iespējamā farmakokinētiskā mijiedarbība starp Trimbow aktīvajām sastāvdaļām, salīdzinot farmakokinētikas datus pēc vienas brīvi sagatavotās devas kombinācijas lietošanas un vienas atsevišķo sastāvdaļu (beklometazona dipropionāta/formoterola un glikopironija) devas. Netika konstatēti skaidri pierādījumi par farmakokinētisko mijiedarbību, tomēr tūlīt pēc brīvi sagatavotās kombinācijas lietošanas īslaicīgi novēroja nedaudz augstāku formoterola un glikopironija līmeni nekā pēc atsevišķu sastāvdaļu lietošanas. Jāatzīmē, ka atsevišķā sastāvdaļa glikopironijs tirgū nav pieejams kā dozēts aerosols zem spiediena, ko izmantoja farmakokinētikas pētījumos. Beklometazona dipropionāta devas proporcionalitāte uz sistēmisko iedarbību un iedarbību uz plaušu funkciju ir pētīta farmakokinētiskā pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, izmantojot tirdzniecībā nepieejamas Trimbow zāles ar divas reizes lielāku glikopironija daudzumu nekā apstiprinātais (izsniedzot kā mērītu devu). Pētījumā tika salīdzināti dati, kas iegūti pēc ārstēšanas ar vienu Trimbow 200/6/25 mikrogramu devu (4 inhalācijas) vai vienu Trimbow 100/6/25 mikrogramu devu (4 inhalācijas) (abas bija formulējumi ar divas reizes lielāku glikopironija daudzumu nekā apstiprināts). Ārstēšana ar Trimbow 200/6/25 mikrogramiem izraisīja divas reizes lielāku beklometazona dipropionāta un tā galvenā aktīvā metabolīta sistēmisko iedarbību un iedarbību uz plaušu funkciju uz (beklometazona 17-monopropionātu), salīdzinot ar Trimbow 100/6/25 mikrogramiem, kas atbilst atšķirīgajiem abu formulējumu sastāvu stiprumiem. Glikopironija un formoterola sistēmiskā iedarbība un iedarbība uz plaušu funkciju pēc abiem ārstēšanas veidiem bija līdzīga, lai gan glikopironija bromīda C_{max} rādītājā tika novērotas lielas svārstības.

Saskaņā ar pētījumu salīdzinošo analīzi beklometazona 17-monopropionāta, formoterola un glikopironija farmakokinētika HOPS slimniekiem, pacientiem ar astmu un veseliem brīvprātīgajiem bija vienāda.

Krājītelpas lietošanas ietekme

Pacientiem ar HOPS Trimbrow lietošana ar AeroChamber Plus krājītelpu palielināja beklometazona 17-monopropionāta, formoterola un glikopironija nokļūšanu plaušās (maksimālā koncentrācija plazmā palielinājās attiecīgi par 15%, 58% un 60%). Kopējā sistēmiskā iedarbība (vērtējot AUC_{0-t}) nedaudz samazinājās beklometazona 17-monopropionātam (par 37%) un formoterolam (par 24%), bet glikopironijam tā palielinājās (par 45%). Skatīt arī 4.2. apakšpunktu.

Nieru darbības traucējumu ietekme

Pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem nenovēroja ietekmi uz beklometazona dipropionāta, tā metabolīta beklometazona 17-monopropionāta un formoterola sistēmisko iedarbību (AUC_{0-t}). Glikopironija gadījumā ietekme pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem netika novērota. Tomēr pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums mazāks par 30 ml/min/1,73 m²) novēroja kopējās sistēmiskās iedarbības palielināšanos līdz pat 2,5 reizēm, ko nosaka ievērojami mazāks urīnā izdalītais glikopironija daudzums (glikopironija nieru klīrensa samazināšanās par apmēram 90%). Simulācija ar farmakokinētikas modeli liecināja, ka pat galēju kovarianšu vērtību gadījumā (ķermeņa masa mazāka par 40 kg un vienlaikus glomerulārās filtrācijas ātrums mazāks par 27 ml/min/1,73 m²) Trimbrow aktīvo vielu iedarbība saglabājas apmēram 2,5 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību tipiskam pacientam ar mediānām kovarianšu vērtībām.

Beklometazona dipropionāts

Beklometazona dipropionāts ir priekšzāles ar vāju saistīšanās afinitāti pie glikokortikoīdu receptoriem, kas tiek hidrolizēts ar esterāzes enzīmu palīdzību un pārveidots aktīvajā metabolītā – beklometazona-17-monopropionātā, kam piemīt spēcīgāka lokāla pretiekaisuma aktivitāte salīdzinājumā ar priekšzālēm - beklometazona dipropionātu.

Uzsūkšanās, izkļiede un biotransformācija

Pēc inhalācijas beklometazona dipropionāts ātri tiek absorbēts caur plaušām. Pirms uzsūkšanās notiek plaša tā pārveidošanās beklometazona-17-monopropionātā ar esterāzes enzīmu, kas ir atrodami lielākajā daļā audu, starpniecību. Aktīvā metabolīta sistēmiskā pieejamība veidojas no uzsūkšanās plaušās (36%) un kuņģa-zarnu traktā, ja zāles tiek norītas. Norīta beklometazona dipropionāta biopieejamība ir niecīga, taču presistēmiskā pārveidošana par beklometazona-17-monopropionātu izraisa 41% devas uzsūkšanos aktīvā metabolīta veidā.

Palielinot inhalējamo devu, pastāv aptuveni lineāra sistēmiskās iedarbības palielināšanās.

Absolūtā biopieejamība pēc inhalācijas ir attiecīgi apmēram 2% un 62% no sākotnējās neizmainītā beklometazona dipropionāta un beklometazona-17-monopropionāta devas.

Pēc intravenozas ievadīšanas beklometazona dipropionāta un tā aktīvā metabolīta izkļedei raksturīgs augsts plazmas klīrenss (attiecīgi 150 un 120 l/stundā) ar mazu beklometazona dipropionāta izkļedes tilpumu (20 l) līdzsvara koncentrācijā un lielāku tā aktīvā metabolīta izkļedi audos (424 l).

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir vidēji izteikta.

Eliminācija

Beklometazona dipropionāts, galvenokārt, tiek izvadīts polāru metabolītu veidā, lielākoties ar izkārnījumiem. Beklometazona dipropionāta un tā metabolītu izdalīšanās caur nierēm ir niecīga. Terminālais eliminācijas pusperiods beklometazona dipropionātam un beklometazona-17-monopropionātam ir attiecīgi 0,5 stundas un 2,7 stundas.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Beklometazona dipropionāta farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tomēr, tā kā beklometazona dipropionāts tiek ļoti ātri metabolizēts ar esterāzes enzīmu starpniecību zarnu šķidrumā, serumā, plaušās un aknās, izveidojot polārākus produktus – beklometazona-21-

monopropionātu, beklometazona-17-monopropionātu un beklometazonu, nav sagaidāms, ka aknu darbības traucējumi varētu izmainīt beklometazona dipropionāta farmakokinētiku un drošuma profilu.

Formoterols

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc inhalācijas formoterols uzsūcas gan plaušās, gan kuņģa-zarnu traktā. Inhalētās devas daļa, kas tiek norīta pēc dozētās inhalācijas devas, var svārstīties no 60% līdz 90%. Vismaz 65% no norītās devas uzsūcas kuņģa-zarnu traktā. Neizmainītas aktīvās vielas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5 līdz 1 stundas laikā pēc iekšķīgas lietošanas. Formoterola saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir 61–64%, turklāt 34% saistās ar albumīnu. Terapeitisko devu robežās zāļu koncentrācijai nevēroja saistīšanās piesātinājumu. Eliminācijas pusperiods pēc iekšķīgas lietošanas ir 2-3 stundas. Pēc 12 līdz 96 mikrogramu formoterola inhalācijas formoterola uzsūkšanās ir lineāra.

Biotransformācija

Formoterolam ir raksturīga plaša metabolizēšanās, un galvenais metabolisma ceļš ietver tiešu konjugāciju pie fenola hidroksilgrupas. Glikuronskābes konjugāts ir neaktīvs. Otrs nozīmīgākais metabolizēšanās ceļš ietver O-demetilāciju, kam seko konjugācija pie fenola 2'-hidroksilgrupas. Formoterola O-demetilācijā ir iesaistīti citohroma P450 izoenzīmi CYP2D6, CYP2C19 un CYP2C9. Aknas uzskata par primāro metabolisma vietu. Terapeitiski nozīmīgā koncentrācijā formoterols nenomāc CYP450 enzīmu darbību.

Eliminācija

Pēc vienas sausā pulvera inhalācijas 12 līdz 96 mikrogramu robežās formoterola kopējā izdalīšanās ar urīnu palielinājās lineāri. Vidēji 8% un 25% no devas izdalījās attiecīgi neizmainīta formoterola un kopējā formoterola veidā. Pamatojoties uz koncentrāciju plazmā 12 veseliem brīvprātīgajiem pēc vienas 120 mikrogramu devas inhalācijas, vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 10 stundas. (R,R)- un (S,S)-enantiomēri veidoja attiecīgi apmēram 40% un 60% no urīnā izdalītā neizmainīto aktīvo vielu daudzuma. Pētīto devu intervālā divu enantiomēru relatīvais īpatsvars saglabājās nemainīgs un nebija pierādījumu par relatīvi lielāku viena enantiomēra uzkrāšanos pēc atkārtotas zāļu lietošanas. Pēc iekšķīgas lietošanas (40 līdz 80 mikrogramu devā) veseliem brīvprātīgajiem 6% līdz 10% no devas izdalījās urīnā neizmainītas aktīvās vielas veidā; līdz pat 8% no devas izdalījās glikuronīda veidā. Kopumā 67% no iekšķīgi lietotās formoterola devas izdalījās ar urīnu (galvenokārt metabolītu veidā) un atlikušais daudzums izdalījās ar izkārnījumiem. Formoterola nieru klīrenss ir 150 ml/min.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Formoterola farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem; tomēr, tā kā formoterola eliminācija notiek galvenokārt aknu metabolisma ceļā, pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem sagaidāma pastiprināta iedarbība.

Glikopironijs

Uzsūkšanās un izkļiede

Glikopironijam ir četrreizvietotā amonija struktūra, kas ierobežo tā pārvietošanos caur bioloģiskām membrānām un izraisa lēnu, mainīgu un nepilnīgu uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā. Pēc glikopironija inhalācijas tā biopieejamība plaušās bija 10,5% (ar aktivētās ogles uzņemšanu), bet absolūtā biopieejamība bija 12,8% (bez aktivētās ogles uzņemšanas), kas apstiprina ierobežoto uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un liecina, ka vairāk kā 80% no glikopironija sistēmiskās iedarbības nosaka uzsūkšanās plaušās. HOPS slimniekiem pēc atkārtotām inhalācijām divas reizes dienā no 12,5 līdz 50 mikrogramiem ar dozētu inhalatoru zem spiediena novēroja lineāru glikopironija farmakokinētiku ar nelielu sistēmisko akumulāciju līdzsvara koncentrācijā (vidējais akumulācijas koeficients 2,2-2,5). Pēc glikopironija inhalācijas šķietamais izkļedes tilpums (V_z) bija lielāks salīdzinājumā ar šo rādītāju pēc intravenozas infūzijas (6 420 l pret 323 l), kas liecina par lēnāku elimināciju pēc inhalācijas.

Biotransformācija

Glikopironija metabolisma tips *in vitro* (cilvēkiem, suņiem, žurkām, pelēm un trušiem aknu mikrosomās un hepatocītos) bija līdzīgs starp dažādām sugām, un galvenā metabolisma reakcija bija hidroksilēšanās fenilgredzenā vai ciklopentilgredzenā. CYP2D6 bija vienīgais enzīms ar nozīmīgu lomu glikopironija metabolismā.

Eliminācija

Vidējais glikopironija eliminācijas pusperiods veselīgiem brīvprātīgajiem pēc intravenozas injekcijas bija apmēram 6 stundas, bet HOPS slimniekiem pēc inhalācijas līdzsvara koncentrācijā tas svārstījās no 5 līdz 12 stundām. Pēc vienas intravenozas glikopironija injekcijas 40% no devas izdalījās urīnā 24 stundu laikā. HOPS slimniekiem, kuri lietoja atkārtotas glikopironija inhalācijas divas reizes dienā, urīnā izdalītā devas daļa līdzsvara koncentrācijā svārstījās no 13,0% līdz 14,5%. Vidējais nieru klīrenss bija līdzīgs pārbaudīto devu intervālā un pēc vienas un atkārtotām inhalācijām (intervāls: 281-396 ml/min).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Farmakoloģiskais drošums

Inhalāciju pētījumā, kurā ar telemetriju palīdzību pētīja suņus, svarīga Trimbow akūtās iedarbības mērķorgānu sistēma bija sirds un asinsvadu sistēma (pie lielākām devām tika novērota sirdsdarbības paātrināšanās, asinsspiediena pazemināšanās un izmaiņas EKG), - šī iedarbība, iespējams, galvenokārt, bija saistīta ar formoterola bēta-2 adrenerģisko aktivitāti un glikopironija muskarīna receptoru antagonista aktivitāti. Netika atrasti nekādi pierādījumi par nevēlamu iedarbību attiecībā uz trīs sastāvdaļu kombināciju, salīdzinot ar katras sastāvdaļas lietošanu atsevišķi.

Atkārtotu devu toksicitāte

Trimbow atkārtotu devu inhalāciju pētījumos ar žurkām un suņiem, kas ilga līdz 13 nedēļām, galvenās novērotās izmaiņas bija saistībā ar iedarbību uz imūno sistēmu (iespējams, saistībā ar beklometazona dipropionāta un tā aktīvā metabolīta beklometazona-17-monopropionāta sistēmisko kortikosteroīdu iedarbību) un iedarbību uz sirds un asinsvadu sistēmu (iespējams, saistībā ar formoterola bēta-2 adrenerģisko aktivitāti un glikopironija muskarīna receptoru antagonista aktivitāti). Toksikoloģiskais profils trīs sastāvdaļu kombinācijai saskanēja ar toksikoloģisko profilu katrai aktīvajai sastāvdaļai atsevišķi, tas neuzrādīja būtisku toksicitātes palielināšanos un netika arī konstatētas negaidītas atrades.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

Beklometazona dipropionātam/beklometazona 17-monopropionātam atzina toksisku ietekmi uz reproduktivitāti žurkām, kas izpaudās kā mazāks apaugļošanās biežums, zemāks fertilitātes koeficients, sliktāki agrīnās embrionālās attīstības rādītāji (pēcimplantācijas zaudējums), aizkavēta osifikācija un biežāka viscerālo pārmaiņu sastopamība; savukārt bēta-2 formoterola adrenerģiskai aktivitātei raksturīgā tokolītiskā un muskarīna receptoru antagonista iedarbība un glikopironija muskarīna receptoru antagonista aktivitāte ietekmēja žurkas vēlīnā gestācijas fāzē un/vai agrīnā laktācijas fāzē, kas izraisīja pēcnācēju zaudējumus.

Genotoksicitāte

Trimbow genotoksicitāte nav pētīta, tomēr standarta testos ir noteikts, ka katrai aktīvajai sastāvdaļai atsevišķi genotoksiska iedarbība nepiemīt.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar Trimbow nav veikti. Tomēr 104 nedēļu ilgs pētījums ar žurkām, kurā novērtēja inhalāciju kancerogenitāti, un 26 nedēļu ilgs zāļu perorālas lietošanas kancerogenitātes pētījums ar transgēnām Tg-rasH2 pelēm nepierādīja glikopironija bromīda kancerogenitātes potenciālu

un publicētie dati no ilgtermiņa pētījumiem ar žurkām, kurām lietoja beklametazona dipropionātu un formoterola fumarātu, nenorādīja uz klīniski nozīmīgu kancerogenitātes potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens etilspirts
Sālsskābe
Norflurāns (nesējviela)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Flakons zem spiediena ar 60 izsmidzināmām devām

21 mēnesis.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 2 mēnešus, uzglabājot 25°C temperatūrā. Pēc izsniegšanas zāles var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 2 mēnešiem.

Flakons zem spiediena ar 120 (no atsevišķa vai vairāku kastīšu iepakojuma) un 180 izsmidzināmām devām

22 mēneši.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 4 mēnešus, uzglabājot 25°C temperatūrā. Pēc izsniegšanas zāles var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 4 mēnešiem.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nesasaldēt.
Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50°C.
Flakonu zem spiediena nedrīkst pārdurt.

Pirms izsniegšanas

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Uzglabāšanas nosacījumus zāļu lietošanas laikā skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Flakons zem spiediena (pārklāts ar alumīniju) ar dozējošu vārstu. Flakons zem spiediena ir aprīkots ar polipropilēna inhalatoru, kas ietver iemutni un devu skaitītāju (60 vai 120 izsmidzināmās devas flakonā zem spiediena) vai devu indikatoru (180 izsmidzināmās devas flakonā zem spiediena), kā arī ar polipropilēna iemutņa vāciņu.

Iepakojuma lielumi:

1 flakona iepakojums ar 60, 120 vai 180 izsmidzināmām devām.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 240 izsmidzināmās devas (2 flakonus ar 120 izsmidzināmām devām katrā).

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 360 izsmidzināmās devas (3 flakonus ar 120 izsmidzināmām devām katrā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Farmaceitiem:

Uz iepakojuma norādiet datumu, kad zāles izsniegtas pacientam.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 17. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trimbow 172 mikrogrami/5 mikrogrami/9 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra piegādātā deva (deva, kas izdalās caur iemutni) satur 172 mikrogramus beklometazona dipropionāta (*Beclometasoni dipropionas*), 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta (*Formoteroli fumaras dihydricus*) un 9 mikrogramus glikopironija (*Glycopyrronium*) (11 mikrogramu glikopironija bromīda veidā).

Katra dozētā deva (deva, kas izdalās caur vārstu) satur 200 mikrogramus beklometazona dipropionāta (*Beclometasoni dipropionas*), 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta (*Formoteroli fumaras dihydricus*) un 10 mikrogramus glikopironija (*Glycopyrronium*) (12,5 mikrogramu glikopironija bromīda veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Trimbow satur 8,856 mg etilspirta katrā izsmidzināmajā devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums (aerosols inhalācijām, zem spiediena)

Bezkrāsains vai dzeltenīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Astmas balstterapija pieaugušiem pacientiem, kuriem neizdodas panākt pietiekamu slimības kontroli ar ilgstošas darbības bēta-2 agonista un lielas devas inhalējamā kortikosteroīda kombinēto balstterapiju un kuriem bijis viens vai vairāki astmas paasinājumi iepriekšējā gadā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir divas inhalācijas divas reizes dienā.
Maksimālā deva ir divas inhalācijas divas reizes dienā.

Pacientiem jāiesaka lietot Trimbow katru dienu, pat ja viņi ir asimptomātiski.

Ja simptomi parādās periodā starp devu lietošanu, simptomu tūlītējai atvieglošanai jāizmanto inhalējamais īslaicīgas darbības bēta-2 agonists.

Izvēloties Trimbow sākuma devas stiprumu (87/5/9 mikrogrami vai 172/5/9 mikrogrami), jāizvērtē pacienta slimības smagums, iepriekšējā astmas terapija, tostarp inhalējamā kortikosteroīda (*inhaled corticosteroid* – ICS) deva, kā arī pacienta pašreizējā astmas simptomu kontrole un iespējamais paasinājuma risks nākotnē.

Pakāpeniska ārstēšanas pārtraukšana

Ārstam pacienti regulāri jānovērtē, lai nodrošinātu optimālas beklometazona/formoterola/glikopironija devas, un tās tiktu mainītas tikai pēc ārsta ieteikuma. Devas pakāpeniski jāsamazina līdz vismazākajām devām, kuras lietojot tiek nodrošināta efektīva astmas simptomu kontrole.

Nav datu par to, kādas sekas varētu būt liela stipruma beklometazona dipropionātu saturošu zāļu (Trimbow 172/5/9 mikrogrami) nomaiņai ar vidēja stipruma beklometazona dipropionātu saturošām zālēm (Trimbow 87/5/9 mikrogrami).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (65 gadus un vecākiem) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Trimbow var lietot ieteicamajā devā pacientiem ar viegliem (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] no ≥ 50 līdz < 80 ml/min/1,73 m²) vai vidēji smagiem (GFĀ no ≥ 30 līdz < 50 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (GFĀ < 15 ml/min/1,73 m²), kad nepieciešama dialīze, it īpaši, ja novērojama izteikta ķermeņa masas samazināšanās, zāles jālieto tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav pieejama informācija par Trimbow lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), un šiem pacientiem zāles jālieto ar piesardzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Trimbow drošums un efektivitāte, lietojot pediatriskajā populācijā (vecumā līdz 18 gadiem), līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Inhalācijām.

Lai nodrošinātu pareizu zāļu lietošanu, ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam jāparāda pacientam, kā pareizi lietot inhalatoru, turklāt arī regulāri jāpārbauda pacienta inhalācijas tehnikas pareizība (skatīt „*Lietošanas norādījumi*” zemāk). Pacientam jāiesaka rūpīgi izlasīt lietošanas instrukciju un ievērot tajā sniegtos norādījumus.

Šo zāļu inhalatora aizmugurē ir devu skaitītājs, kas parāda atlikušo izsmidzināmo devu skaitu. Katru reizi, kad pacients nospiež flakonu, tiek izsmidzināts šķīdums un devu skaits skaitītājā samazinās par vienu.

Pacients jābrīdina, ka jāparūpējas, lai inhalators nenokristu zemē, jo tā rezultātā skaitītājs var rādīt mazāku atlikušo devu skaitu.

Lietošanas norādījumi

Inhalatora aktivizēšana

Pirms pirmās inhalatora lietošanas reizes pacientam viena deva jāizsmidzina gaisā, lai pārlicinātos, ka inhalators darbojas pareizi (inhalatora aktivizēšana). Pirms aktivizēšanas flakoniem zem spiediena ar 60 vai 120 izsmidzināmām devām, skaitītājam jābūt attiecīgi 61 vai 121. Pēc aktivizēšanas skaitītājam jābūt 60 vai 120.

Inhalatora lietošana

Pacientam inhalācijas laikā jāatrodas vertikāli - stāvus vai sēdus pozā. Pacientam jāievēro zemāk minētie norādījumi. **SVARĪGI:** neveiciet pārāk ātri 2. līdz 5. punktā aprakstītās darbības:

1. Jānoņem aizsargvāciņš no iemutņa un jāpārliecinās, ka iemutnis ir tīrs, tajā nav putekļu, netīrumu vai citu svešķermeņu.
2. Jāizelpo iespējami lēnāk un dziļāk, lai izelpotu gaisu no plaušām.
3. Inhalators jātur vertikāli, apgrieztā stāvoklī, un iemutnis jānovieto starp zobiem, bet nevajag tajā iekosties. Iemutnis jāapņem ar lūpām, mēlei plakani atrodoties zem iemutņa.
4. Vienlaikus jāveic lēna un dziļa ieelpa caur muti, piepildot plaušas ar gaisu (tas aizņem apmēram 4 – 5 sekundes). Uzsākot ieelpu, stingri jānospiež flakona zem spiediena pamatne, lai izsmidzinātu vienu devu.
5. Pēc ieelpas iespējami ilgāk jāaiztur elpa, pēc tam jāatvirza inhalators no mutes un lēnām jāizelpo. Nedrīkst izelpot inhalatorā.
6. Pēc tam jāpārbauda devu skaitītājs, lai pārliecinātos, ka tas ir pagriezies.

Lai veiktu vēl otru inhalāciju, pacientam inhalators jātur vertikālā stāvoklī apmēram 30 sekundes un jāatkārto 2. līdz 6. punktā aprakstītās darbības.

Ja pēc inhalācijas no inhalatora augšpusē vai mutes malām parādās “migla”, procedūra jāatkārto, sākot ar 2. punktu.

Pēc lietošanas pacientam jāuzliek atpakaļ iemutņa aizsargvāciņš un jāpārbauda devu skaitītājs.

Pēc inhalācijas pacientam jāizskalo muti ar ūdeni un tad ūdens jāizspļauj vai jāiztīra zobi (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Kad nepieciešams iegādāties jaunu inhalatoru

Pacientam jāiesaka iegādāties jaunu inhalatoru, kad devu skaitītājs rāda 20 atlikušās devas. Inhalators jāpārstāj lietot, ja devu skaitītājs rāda 0, jo atlikušie izsmidzinājumi var nenodrošināt pilnu izsmidzināmo devu.

Papildu norādījumi īpašām pacientu grupām

Pacienti ar vājām rokām varētu būt vieglāk turēt inhalatoru ar abām rokām. Tādēļ rādītājpirkstus jānovieto flakona zem spiediena augšpusē un abus īkšķus jātur uz inhalatora pamatnes.

Pacienti, kuriem ir grūtības sinhronizēt aerosola izsmidzināšanu ar ieelpu, var izmantot AeroChamber Plus krājtelpu, kas ir pareizi tīrīta saskaņā ar atbilstošo lietošanas instrukciju. Ārstam vai farmaceitam jāsniedz norādījumi par pareizu inhalatora un krājtelpas lietošanu un aprūpi, kā arī jāpārbauda lietošanas tehnika, lai nodrošinātu optimālu ieelpotās aktīvās vielas piegādi plaušās. To var nodrošināt ar AeroChamber Plus krājtelpu, veicot vienu nepārtrauktu lēnu un dziļu ieelpu bez kavēšanās starp izsmidzināšanu un inhalāciju. Alternatīvi, pacienti var arī vienkārši ieelpot un izelpot (caur muti) pēc izsmidzināšanas, kā norādīts krājtelpas lietošanas instrukcijā, lai inhalētu zāles (skatīt arī 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Tīrīšana

Regulārai inhalatora tīrīšanai pacientiem katru nedēļu jānoņem iemutņa vāciņš un jānoslauka iemutņa ārpusē un iekšpusē ar sausu drāniņu. Inhalatora tīrīšanai nedrīkst izņemt flakonus zem spiediena no izsmidzinātāja un nedrīkst arī izmantot ūdeni vai citus šķīdumus iemutņa tīrīšanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nav paredzēts akūtai ārstēšanai

Šīs zāles nav paredzētas akūtu bronhospazmu vai akūtas slimības paasinājuma ārstēšanai (t.i., kā glābšanas terapiju).

Paaugstināta jutība

Pēc lietošanas ziņots par tūlītējām paaugstinātas jutības reakcijām. Ja parādās alerģiskas reakcijas pazīmes, it īpaši angioedēma (ieskaitot elpošanas vai rīšanas traucējumus, mēles, lūpu un sejas pietūkumu), nātrene vai izsitumi uz ādas, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk cita terapija.

Paradoksāla bronhospazma

Var rasties paradoksāla bronhospazma ar tūlītēju sēkšanas un elpas trūkuma pastiprināšanos pēc zāļu lietošanas. Šādā gadījumā nepieciešama nekavējoša ārstēšana ar tūlītējas darbības inhalējamo (atvieglojošo) bronhodilatatoru. Ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc, jānovērtē pacienta stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk cita terapija.

Slimības gaitas pasliktināšanās

Nav ieteicams strauji pārtraukt ārstēšanu. Ja pacientiem šķiet, ka ārstēšana nav efektīva, viņiem jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības, nepārtraucot zāļu lietošanu. Biežāka atvieglojošo bronhodilatatoru lietošana liecina par pamatslimības pasliktināšanos un nepieciešamību atkārtoti izvērtēt terapiju. Pēkšņa vai progresējoša simptomu pasliktināšanās ir potenciāli dzīvību apdraudošs stāvoklis, tāpēc steidzami jāveic pacienta novērtējums.

Kardiovaskulārā iedarbība

Ilgstošas darbības bēta-2 agonista un ilgstošas darbības muskarīna antagonista dēļ jāievēro piesardzība, lietojot Trimbow pacientiem ar sirds aritmijām, it īpaši trešās pakāpes atrioventrikulāro blokādi un tahiaritmijām (paātrinātu un/vai neregulāru sirdsdarbību, tostarp priekškambaru mirdzēšanu), idiopātisku subvalvulāru aortas stenozi, hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju, smagu sirds slimību (it īpaši akūtu miokarda infarktu, sirds išēmisko slimību, sastrēguma sirds mazspēju), okluzīvām asinsvadu slimībām (it īpaši arteriosklerozi), arteriālo hipertensiju un aneirismu. Tāpat piesardzība jāievēro arī ārstējot pacientus ar zināmu vai iespējamu QTc intervāla pagarināšanos (QTc >450 milisekundes vīriešiem vai >470 milisekundes sievietēm), kas ir iedzimts vai zāļu izraisīts. Pacienti ar minētajiem kardiovaskulārajiem traucējumiem bija izslēgti no Trimbow klīniskajiem pētījumiem. Ierobežoti dati par pacientiem ar astmu un kardiovaskulārām blakusslimībām vai riska faktoriem liecina, ka šiem pacientiem ir arī augstāks nevēlamo blakusparādību, piemēram, lokālu sēnīšu infekciju vai disfonijas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja tiek plānota anestēzija ar halogenizētiem anestēzijas līdzekļiem, jāpārlicinās, lai Trimbow netiktu lietots vismaz 12 stundas pirms anestēzijas sākuma, jo pastāv sirds aritmiju risks.

Piesardzība jāievēro arī, ārstējot pacientus ar tireotoksikozi, cukura diabētu, feohromocitomu un neārstētu hipokaliēmiju.

Kortikosteroīdu sistēmiskā iedarbība

Lietojo jebkuru inhalējamo kortikosteroīdu, iespējama sistēmiska iedarbība, it īpaši lietojot lielas devas, kas nozīmētas ilgstošai lietošanai. Trimbow dienas deva atbilst lielai inhalējamā kortikosteroīda devai; turklāt sistēmiskā iedarbība ir novērojama daudz retāk salīdzinājumā ar iekšķīgi lietojamiem kortikosteroīdiem. Iespējamā sistēmiskā iedarbība ir: Kušinga sindroms, kušingoīdas pazīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums, augšanas aizkavēšanās, kaulu mineralizācijas blīvuma samazināšanās, un daudz retākos gadījumos dažādi psihiski vai uzvedības traucējumi, tajā skaitā,

psihomotora hiperaktivitāte, miega traucējumi, trauksme, depresija vai agresivitāte (it īpaši bērniem). Tādēļ ir svarīgi regulāri novērtēt pacienta stāvokli un samazināt inhalējamo kortikosteroīdu devu uz mazāko devu, kādā var uzturēt efektīvu astmas kontroli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Trimbow jālieto piesardzīgi pacientiem ar aktīvu vai latentu plaušu tuberkulozi un pacientiem ar sēnīšu un vīrusu izraisītām elpceļu infekcijām.

Hipokaliēmija

Bēta-2 agonistu terapija var izraisīt potenciāli bīstamu hipokaliēmiju. Tas var izraisīt nevēlamu kardiovaskulāru iedarbību. Īpaša piesardzība ieteicama pacientiem ar smagas pakāpes slimību, jo hipoksija šo ietekmi var pastiprināt. Hipokaliēmiju var pastiprināt arī vienlaicīga ārstēšana ar citām zālēm, kas var izraisīt hipokaliēmiju, piemēram, ksantīna atvasinājumiem, steroīdiem un diurētiskajiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ieteicams ievērot piesardzību arī gadījumos, kad tiek lietoti vairāki atvieglojošie bronhodilatatori. Šādos gadījumos ieteicams novērot kālija līmeni serumā.

Hiperglikēmija

Formoterola inhalācija var paaugstināt glikozes līmeni asinīs. Tādēļ pacientiem ar cukura diabētu terapijas laikā rūpīgi jānovēro glikozes līmenis asinīs saskaņā ar apstiprinātajām vadlīnijām.

Antiholīnērgiskā iedarbība

Glikopironijs jālieto piesardzīgi pacientiem ar slēgta kakta glaukomu, prostatas hiperplāziju vai urīna aizturi. Pacienti jāinformē par akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmēm un simptomiem, un viņiem jāiesaka nekavējoties pārtraukt ārstēšanu un sazināties ar ārstu, novērojot kādu no šīm pazīmēm vai simptomiem.

Turklāt glikopironija antiholīnērgiskas iedarbības dēļ, ilgstoša lietošana kopā ar citām antiholīnērgiskām iedarbības zālēm nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze, it īpaši, ja novērojama izteikta ķermeņa masas samazināšanās, Trimbow drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šie pacienti jānovēro attiecībā uz iespējamām nevēlamajām blakusparādībām.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Trimbow jālieto tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šie pacienti jānovēro attiecībā uz iespējamām nevēlamajām blakusparādībām.

Orofaringeālu infekciju profilakse

Lai samazinātu orofaringeālas *Candida* infekcijas risku, pacientiem jāiesaka izskalot muti ar ūdeni un tad ūdeni izspļaut vai iztīrīt zobus pēc nozīmētās devas inhalācijas.

Redzes traucējumi

Saistībā ar sistēmisku un lokālu kortikosteroīdu lietošanu var tikt ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam ir tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver pacienta norīkošana pie oftalmologa, lai novērtētu to iespējamās cēloņus, kas var būt, piemēram, katarakta, glaukoma vai tādas retas slimības kā centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par ko ir ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un lokālas lietošanas.

Pakāpeniska ārstēšanas pārtraukšana

Ārstam pacienti regulāri jānovērtē, lai nodrošinātu optimālas beklometazona/formoterola/glikopironija devas, un tās tiktu mainītas tikai pēc ārsta ieteikuma. Devas pakāpeniski jāsamazina līdz vismazākajām devām, kuras lietojot tiek nodrošināta efektīva astmas simptomu kontrole.

Nav datu par to, kādas sekas varētu būt liela stipruma beklometazona dipropionātu saturošu zāļu (Trimbow 172/5/9 mikrogrami) nomaiņai ar vidēja stipruma beklometazona dipropionātu saturošām zālēm (Trimbow 87/5/9 mikrogrami) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Etilspirta saturs

Šīs zāles satur 8,856 mg etilspirta katrā izsmidzinājumā, kas ir līdzvērtīgi 17,712 mg katrā devā, ko veido divi izsmidzinājumi. Teorētiski pastāv mijiedarbības risks, it īpaši jutīgiem pacientiem, kuri lieto disulfīrāmu vai metronidazolu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Tā kā glikopironija eliminācija notiek galvenokārt caur nierēm, iespējama mijiedarbība ar zālēm, kas ietekmē nieru eliminācijas mehānismus (skatīt 5.2. apakšpunktu). Organisko katjonu transportēšanas nomākuma ietekme (izmantojot cimetidīnu kā OCT2 un MATE1 transportieru inhibitoru) uz inhalējamā glikopironija farmakokinētiku nierēs uzrādīja ierobežotu kopējās sistēmiskās iedarbības (AUC_{0-t}) palielināšanos par 16% un nelielu nieru klīrensa samazināšanos par 20% pēc vienlaicīgas lietošanas ar cimetidīnu.

Beklometazons ir mazāk atkarīgs no CYP3A metabolisma, nekā daži citi kortikosteroīdi, un kopumā mijiedarbība ir maz ticama; tomēr nevar izslēgt sistēmiskās iedarbības iespēju, vienlaicīgi lietojot ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, ritonavīru, kobicistatu), tādēļ, lietojot šādas zāles, ieteicams ievērot piesardzību un veikt atbilstošu uzraudzību.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Saistībā ar formoterola lietošanu

Lietojo pacientiem inhalējamo formoterolu, ieteicams izvairīties no kardiāli neselektīvo bēta blokatoru lietošanas (ieskaitot acu pilienus). Ja to lietošana ir absolūti nepieciešama, formoterola iedarbība samazināsies vai izzudīs.

Vienlaicīga citu bēta adrenerģisku zāļu lietošana var izraisīt papildinošu iedarbību; šī iemesla dēļ jāievēro piesardzība, nozīmējot citas bēta adrenerģiskas zāles vienlaicīgi ar formoterolu.

Vienlaicīga lietošana ar hinidīnu, disopiramīdu, prokainamīdu, fenotiazīniem, antihistamīniem, monoamīnoksidāzes inhibitoriem un tricikliskajiem antidepresantiem var pagarināt QTc intervālu un palielināt kambaru aritmiju risku. Turklāt, L-dopas, L-tiroksīna, oksitocīna un alkohola lietošana var samazināt sirds toleranci pret bēta-2 simpatomimētiskajiem līdzekļiem.

Vienlaicīga lietošana ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem vai zālēm ar līdzīgām īpašībām, piemēram, furazolidonu un prokarbazīnu, var veicināt hipertensīvas reakcijas.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem anestēziju ar halogēniem ogļūdeņraža savienojumiem, ir palielināts aritmiju risks.

Vienlaicīga lietošana ar ksantīna atvasinājumiem, steroīdiem vai diurētiskajiem līdzekļiem var pastiprināt iespējamo bēta₂-agonistu hipokaliēmisko iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto uzpirkstītes glikozīdus, hipokaliēmija var palielināt noslieci uz aritmijām.

Saistībā ar glikopironija lietošanu

Ilgstoša Trimbow lietošana kopā ar citām antiholīnērgiskās iedarbības zālēm nav pētīta, tāpēc nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Nav pieredzes vai pierādījumu par nesējvielas norflurāna (HFA134a) lietošanas drošumu cilvēkiem grūtniecības vai krūts barošanas periodā. Tomēr pētījumi par HFA134a ietekmi uz reproduktīvo funkciju un embrija/augļa attīstību dzīvniekiem neuzrādīja klīniski nozīmīgas nevēlamas blakusparādības.

Grūtniecība

Dati par Trimbow lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Glikokortikoīdiem raksturīga nelabvēlīga iedarbība agrīnā grūtniecības periodā, bet tādiem bēta-2 simpatomimētiķiem kā formoterols novērota tokolītiska iedarbība. Tāpēc, piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Trimbow lietošanas grūtniecības laikā un dzemdību laikā.

Trimbow lietošana grūtniecības laikā ir pieļaujama tikai tādā gadījumā, ja paredzamais ieguvums pacientei atsvēr iespējamo risku auglim. Jaundzimušie un zīdaiņi, kuru mātes ir saņēmušas ievērojamas devas, jānovēro attiecībā uz virsnieru nomākuma pazīmēm.

Ja nepieciešama ārstēšana grūtniecības laikā, jālieto mazākā efektīvā deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Atbilstoši klīniskie dati par Trimbow lietošanu krūts barošanas periodā cilvēkiem nav pieejami.

Glikokortikoīdi cilvēkiem izdalās mātes pienā. Ir pamats uzskatīt, ka arī beklometazona dipropionāts un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nav zināms, vai formoterols un glikopironijs (ieskaitot to metabolītus) izdalās cilvēka pienā, bet šīs vielas ir konstatētas dzīvnieku pienā zīdīšanas periodā. Tādi antiholīnērgiskie līdzekļi kā glikopironijs varētu nomākt laktāciju.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Trimbow jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Specifiski pētījumi par Trimbow drošumu attiecībā uz fertilitāti cilvēkiem nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Trimbow neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar HOPS vai astmu attiecīgi bija: disfonija (0,3% un 1,5%) un mutes dobuma kandidoze (0,8% un 0,3%), kas ir izplatīta inhalējamo kortikosteroīdu blakusparādība, muskuļu spazmas (0,4% un 0,2%), kas raksturīgas ilgstošas darbības bēta-2 agonistiem, sausuma sajūta mutē (0,4% un 0,5%), kas ir tipiska antiholīnērgisko līdzekļu izpausme.

Astmas pacientiem nevēlamās blakusparādības mēdz izpausties biežāk pirmajos 3 mēnešos pēc terapijas uzsākšanas un kļūst retākas pēc ilgākas zāļu lietošanas (pēc 6 ārstēšanas mēnešiem).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar beklometazona dipropionātu/formoterolu/glikopironiju, kuras tika novērotas klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas pieredzē, kā arī nevēlamās blakusparādības, kas uzskaitītas atsevišķām tirdzniecībā pieejamajām sastāvdaļām, ir sniegtas zemāk, atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežums tiek definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
Infekcijas un infestācijas	Pneimoniya (HOPS slimniekiem), faringīts, mutes dobuma kandidoze, urīnceļu infekcija ¹ , nazofaringīts ¹	Bieži
	Gripa ¹ , mutes dobuma sēnīšu infekcija, rīkles un mutes dobuma kandidoze, barības vada kandidoze, sēnīšu (oro)farīngīts, sinusīts ¹ , rinīts ¹ , gastroenterīts ¹ , vulvovagināla kandidoze ¹	Retāk
	Apakšējo elpceļu infekcija (sēnīšu izraisīta)	Reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Granulocitopēnija ¹	Retāk
	Trombocitopēnija ¹	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi	Alerģiskais dermatīts ¹	Retāk
	Paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā eritēma, lūpu, sejas, acu un rīkles tūska	Reti
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Virsnieru dziedzeru darbības nomākums ¹	Ļoti reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija, hiperglikēmija	Retāk
	Samazināta ēstgriba	Reti
Psihiskie traucējumi	Nemiers ¹	Retāk
	Psihomotora hiperaktivitāte ¹ , miega traucējumi ¹ , trauksme, depresija ¹ , agresivitāte ¹ , uzvedības pārmaiņas (galvenokārt bērniem) ¹	Biežums nav zināms
	Bezmiegs	Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Trīce, reibonis, disgeizija ¹ , hipostēzija ¹	Retāk
	Pārmērīga miegainība	Reti
Acu bojājumi	Neskaidra redze (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)	Biežums nav zināms
	Glaukoma ¹ , katarakta ¹	Ļoti reti
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes kanāla iekaisums ¹	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Priekškambaru mirdzēšana, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, tahikardija, tahiaritmija ¹ , sirdsklauves	Retāk
	Stenokardija (stabila ¹ un nestabila), ekstrasistolē (kambaru ¹ un supraventrikulāras), atrioventrikulārā savienojuma ritms, sinusa bradikardija	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ¹ , piesārkums ¹ , hipertensija	Retāk
	Asins ekstravazācija	Reti
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Disfonija	Bieži
	Astmatiska krīze ¹ , klepus, produktīvs klepus ¹ , rīkles kairinājums, asiņošana no deguna ¹ , rīkles eritēma	Retāk
	Paradoksālā bronhospazma ¹ , astmas paasinājums, orofaringeālas sāpes, rīkles iekaisums, sausa rīkle	Reti
	Aizdusa ¹	Ļoti reti

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja ¹ , sausuma sajūta mutē, disfāģija ¹ , slikta dūša, dispepsija ¹ , dedzinoša sajūta lūpās ¹ , zobu kariess ¹ , (aftozs) stomatīts	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ¹ , nātrene, nieze, pastiprināta svīšana ¹	Retāk
	Angioedēma ¹	Reti
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu spazmas, mialģija, sāpes ekstremitātē ¹ , muskuloskeletālas krūškurvja sāpes ¹	Retāk
	Augšanas aizkavēšanās ¹	Ļoti reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Dizūrija, urīna aizture, nefrīts ¹	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ¹	Retāk
	Astēnija	Reti
	Perifēra tūska ¹	Ļoti reti
Izmeklējumi	Paaugstināts C-reaktīvā proteīna līmenis ¹ , palielināts trombocītu skaits ¹ , palielināts brīvo taukskābju daudzums ¹ , paaugstināts insulīna līmenis asinīs ¹ un paaugstināts ketonvielu līmenis asinīs ¹ , pazemināts kortizola līmenis ¹	Retāk
	Paaugstināts asinsspiediens ¹ , pazemināts asinsspiediens ¹	Reti
	Samazināts kaulu blīvums ¹	Ļoti reti

¹ Zāļu aprakstā ziņotā nevēlamā blakusparādība ir novērota vismaz vienai no atsevišķajām zāļu sastāvdaļām, bet tā nav novērota Trimbrow klīniskās attīstības programmā.

Zemāk minētās novērotās nevēlamās blakusparādības parasti ir saistītas ar šādām zālēm:

Beklometazona dipropionāts

Pneimonija, mutes dobuma sēnīšu infekcijas, sēnīšu izraisītas apakšējo elpceļu infekcijas, disfonija, rīkles kairinājums, hiperglikēmija, psihiskie traucējumi, pazemināts kortizola līmenis, neskaidra redze.

Formoterols

Hipokaliēmija, hiperglikēmija, trīce, sirdsklauves, muskuļu spazmas, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, paaugstināts asinsspiediens, pazemināts asinsspiediens, priekškambaru mirdzēšana, tahikardija, tahiaritmija, stenokardija (stabila un nestabila), kambaru ekstrasistolē, atrioventrikulārā savienojuma ritms.

Glikopironijs

Glaukoma, priekškambaru mirdzēšana, tahikardija, sirdsklauves, sausuma sajūta mutē, zobu kariess, dizūrija, urīna aizture, urīnceļu infekcija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Trimbrow pārdozēšana var izraisīt pazīmes un simptomus, kas saistīti ar tā atsevišķo sastāvdaļu farmakoloģisko iedarbību, tajā skaitā bēta-2 agonistu vai antiholīnērgisko līdzekļu pārdozēšanas izpausmes un zināmo inhalējamo kortikosteroīdu iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pārdozēšanas gadījumā jānodrošina atbilstoša pacienta simptomu kontrole un novērošana, ja nepieciešams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, adrenerģiskie līdzekļi kombinācijā ar antiholīnerģiskiem līdzekļiem, ieskaitot trīskāršas kombinācijas ar kortikosteroīdiem. ATĶ kods: R03AL09.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Trimbow satur beklometazona dipropionātu, formoterolu un glikopironiju (BDP/FF/G) šķīduma formā, kas veido aerosolu ar īpaši smalkām daļiņām ar vidējo masas mediānas aerodinamisko diametru (MMAD) apmēram 1,1 mikrometri un trīs sastāvdaļu nogulsnešanos. Trimbow aerosola daļiņas vidēji ir daudz mazākas, salīdzinot ar šķīdumiem, kas neveido īpaši smalkas daļiņas. Beklometazona dipropionāta gadījumā tas pastiprina iedarbību, salīdzinot ar ne īpaši smalkām daļiņām (100 mikrogrami beklometazona dipropionāta Trimbow aerosolā ar īpaši smalkām daļiņām atbilst 250 mikrogramiem beklometazona dipropionāta aerosolā, kas neveido īpaši smalkas daļiņas).

Beklometazona dipropionāts

Beklometazona dipropionātam, ko lieto inhalāciju veidā ieteicamajās devās, piemīt glikokortikoīdu pretiekaisuma ietekme plaušās. Glikokortikoīdi tiek plaši izmantoti iekaisuma nomākšanai pacientiem ar hroniskām elpceļu iekaisuma slimībām. To darbību nodrošina saistīšanās ar glikokortikoīdu receptoriem citoplazmā, kas izraisa palielinātu gēnu, kas kodē pretiekaisuma olbaltumvielas, transkripciju.

Formoterols

Formoterols ir selektīvs bēta-2 adrenerģiskais agonists, kas izraisa bronhu gludo muskuļu atslābināšanu pacientiem ar atgriezenisku elpceļu nosprostošanos. Bronhus paplašinošā darbība sākas ātri – 1 – 3 minūšu laikā pēc inhalācijas, un pēc vienreizējas devas lietošanas tā ilgst 12 stundas.

Glikopironijs

Glikopironijs ir muskarīna receptoru antagonists (antiholīnerģiska viela) ar augstu afinitāti un ilgstošu iedarbību, ko pacienti lieto inhalāciju veidā bronhu paplašināšanai. Glikopironijs darbojas, bloķējot bronhus sašaurinošo acetilholīna iedarbību elpceļu gludo muskuļu šūnās, tādējādi paplašinot elpceļus. Glikopironija bromīds ir muskarīna receptoru antagonists ar augstu afinitāti, kam ir pierādīta vairāk nekā 4 reizes lielāka selektivitāte pret cilvēka M3 receptoriem nekā pret cilvēka M2 receptoriem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

III fāzes klīniskās attīstības programma astmas slimniekiem ietvēra divus randomizētus, dubultaklus aktīvi kontrolētus pētījumus 52 nedēļu garumā, no kuriem vienā izmantoja vidēju ICS devas stiprumu (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN) un otrā – lielu ICS devas stiprumu (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Abos pētījumos piedalījās pieauguši pacienti ar astmas klīnisko diagnozi, kuriem nebija izdevies panākt slimības kontroli ar duālas iedarbības balstterapiju, izmantojot vidējas devas (TRIMARAN) vai lielas devas (TRIGGER) ICS/LABA kombināciju (ACQ-7 rādītājs $\geq 1,5$). Lai varētu piedalīties pētījumā, pacientiem anamnēzē bija jābūt vismaz vienam astmas paasinājumam, kam bija nepieciešama ārstēšana ar sistēmiskiem kortikosteroīdiem, vai neatliekamās palīdzības nodaļas apmeklējums, vai ievietošana stacionārā iepriekšējā gadā.

TRIMARAN pētījumā divas BDP/FF/G 87/5/9 mikrogramu inhalācijas divas reizes dienā (N=579) salīdzināja ar fiksētu beklometazona dipropionāta (BDP) un formoterola (FF) 100/6 mikrogramu kombināciju, lietojot divas inhalācijas divas reizes dienā (ievadītā deva 84,6/5,0 mikrogrami) (N=576). TRIGGER pētījumā divas BDP/FF/G 172/5/9 mikrogramu inhalācijas divas reizes dienā (N=573) salīdzināja ar fiksētu BDP un FF 200/6 mikrogramu kombinācijas monoterapiju, lietojot

divas inhalācijas divas reizes dienā (ievadītā deva 177,7/5,1 mikrogrami) (N=576), vai šīs terapijas kombināciju ar divām 2,5 mikrogramu tiotropija inhalācijām dienā (N=288) atklātā trīskāršas kombinācijas grupā.

Pētījumu galvenais mērķis bija pierādīt BDP/FF/G 87/5/9 vai BDP/FF/G 172/5/9 (divas inhalācijas divas reizes dienā) pārākumu salīdzinājumā ar attiecīgajām fiksētās duālās kombinācijas zālēm (vidējas vai lielas devas ICS/LABA) attiecībā uz abiem primārajiem mērķa kritērijiem (pirms zāļu devas lietošanas noteiktā FEV₁ izmaiņas 26. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli un vidēji smagu un smagu paasinājumu biežums 52 nedēļu periodā).

TRIGGER pētījums nebija paredzēts BDP/FF/G 172/5/9 efektivitātes salīdzināšanai ar BDP/FF + 2,5 mikrogramu tiotropija efektivitāti. Aprakstošie rezultāti ir attēloti 1. tabulā.

Divos pivotālajos pētījumos iekļauto pacientu vecuma mediāna bija 54 gadi. Mazāk nekā 20% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki, un aptuveni 60% pacientu bija sievietes. Pētījuma laikā aptuveni 16% (TRIMARAN) un 23% (TRIGGER) pacientu lietoja AeroChamber Plus krājtelpu.

Astmas paasinājumu samazināšana

TRIMARAN pētījumā, salīdzinot ar fiksēto BDP/FF 100/6 mikrogramu kombināciju, BDP/FF/G 87/5/9 nozīmīgi samazināja vidēji smagu/smagu paasinājumu biežumu (koriģētā biežuma attiecība 0,846, 95%TI [0,725; 0,987]).

TRIGGER pētījumā, salīdzinot ar fiksēto BDP/FF 200/6 mikrogramu kombināciju, BDP/FF/G 172/5/9 arī vairāk samazināja vidēji smagu/smagu paasinājumu biežumu, bet šī iedarbība netika atzīta par statistiski ticamu (koriģētā biežuma attiecība 0,880, 95%TI [0,751; 1,030], p=0,11). Hierarhiskās testēšanas dēļ visiem TRIGGER pētījuma efektivitātes mērķa kritērijiem un iepriekš noteiktajai smago paasinājumu analīzei (apkopotie dati no TRIMARAN un TRIGGER pētījumiem) tika iegūtas tikai nominālās p-vērtības (1. tabula).

TRIMARAN un TRIGGER pētījumu dati liecina, ka trīskāršas kombinācijas lietotāju grupā laiks līdz pirmajam vidēji smagajam/smagajam paasinājumam (sekundārais mērķa kritērijs) bija garāks salīdzinājumā ar attiecīgās duālās kombinācijas lietotāju grupu.

Ietekme uz plaušu funkciju

Abos pētījumos BDP/FF/G 87/5/9 un BDP/FF/G 172/5/9 uzlaboja plaušu funkcijas parametrus – pirms devas noteikto FEV₁ (viens no primārajiem mērķa kritērijiem), maksimālo_{0-3h} FEV₁ un (maksimālo izelpas plūsmu) no rīta (galvenie sekundārie mērķa kritēriji), salīdzinot ar fiksētu beklometazona dipropionāta un attiecīgi formoterola 100/6 un 200/6 mikrogramu kombināciju pēc 26 nedēļu ārstēšanas perioda. Visi šie uzlabojumi bija statistiski nozīmīgi (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti

Pētījums	TRIMARAN	TRIGGER	
Salīdzināmais lielums N = ārstēšanas grupā randomizētie pacienti	BDP/FF/G 87/5/9 (N=579) salīdzinājumā ar BDP/FF ¹ 84,6/5 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) salīdzinājumā ar BDP/FF ¹ 177,7/5,1 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) salīdzinājumā ar BDP/FF ¹ 177,7/5,1 + tiotropijs 2,5 ² (N=288)
Primārie mērķa kritēriji			
FEV ₁ pirms devas pēc 26 nedēļām (viens no primārajiem mērķa kritērijiem)			
Ārstēšanas atšķirība	+57 ml	+73 ml	-45 ml
p-vērtība	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
Vidēji smagi/smagi paasinājumi 52 nedēļu periodā (viens no primārajiem mērķa kritērijiem)			
Koriģētais biežums uz pacientgadu	1,83 salīdzinājumā ar 2,16	1,73 salīdzinājumā ar 1,96	1,73 salīdzinājumā ar 1,63
Biežuma izmaiņas	-15,4%	-12,0%	+7,0%
p-vērtība	p = 0,033	p = 0,110 (n.t.)	p = 0,502*
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji un pārējie sekundārie mērķa kritēriji			
Maksimālais _{0-3h} FEV ₁ pēc 26 nedēļām (galvenais sekundārais mērķa kritērijs)			
Ārstēšanas atšķirība	+84 ml	+105 ml	-33 ml
p-vērtība	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
Maksimālā izelpas plūsma (PEF) no rīta 26 nedēļu periodā (galvenais sekundārais mērķa kritērijs)			
Ārstēšanas atšķirība	+8 l/min	+8 l/min	-0,2 l/min
p-vērtība	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
Smagu paasinājumu biežums 52 nedēļu periodā, apkopotā analīze (galvenais sekundārais mērķa kritērijs)			
Koriģētais biežums uz pacientgadu	0,24 salīdzinājumā ar 0,31		n.a.
Rādītāja izmaiņas	-23,0%		
p-vērtība	p = 0,008*		
Laiks līdz pirmajam vidēji smagajam/smagajam paasinājumam 52 nedēļu periodā (sekundārais mērķa kritērijs)			
Riska attiecība	0,84	0,80	1,03
p-vērtība	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
Laiks līdz pirmajam smagajam paasinājumam 52 nedēļu periodā, apkopotā analīze (sekundārais mērķa kritērijs)			
Riska attiecība	0,79		n.a.
p-vērtība	p = 0,011*		

Abi primārie mērķa kritēriji (pirms zāļu devas noteiktā FEV₁ izmaiņas 26. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli un vidēji smagu/smagu paasinājumu biežums 52 nedēļu periodā) un galvenie sekundārie mērķa kritēriji (maksimālais_{0-3h} FEV₁ 26. nedēļā, PEF no rīta 26 nedēļu periodā un smagu paasinājumu biežums [apkopotā

analīze par TRIMARAN un TRIGGER pētījumiem] 52 nedēļu periodā) tika analizēti samazinošās, noslēgtās apstiprinošās testēšanas stratēģijas ietvaros un tādējādi pakļauti multiplicitātes kontrolei.

Tā kā TRIGGER pētījumā viens no primārajiem mērķa kritērijiem neuzrādīja statistiski ticamu pārākumu, TRIGGER efektivitātes mērķa kritēriju un smago paasinājumu biežuma rezultātiem (apkopotās analīzes) ir minētas nominālās p-vērtības, un šie rādītāji ir attēloti informatīvos nolūkos.

Tā kā TRIGGER pētījums nebija paredzēts BDP/FF/G 172/5/9 un BDP/FF 177,7/5,1 plus 2,5 mikrogrami tiotropija kombinācijas efektivitātes salīdzināšanai, nav skaidrs, vai konstatētās atšķirības ir patiesa vai nejauša atradne.

n.a. = nav attiecināms

n.t. = nav statistiski ticams

¹ = fiksēta beklometazona dipropionāta (BDP) plus formoterola fumarāta (FF) kombinācija

² = atklātā pētījuma grupa

* = nominālās p-vērtības

Pediatriskā populācija

Trimbow drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem ar astmu vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Trimbow – fiksēta kombinācija

Beklometazona dipropionāta, formoterola un glikopironija sistēmiskā iedarbība ir pētīta farmakokinētikas pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie. Pētījumā salīdzināja datus pēc vienas Trimbow devas lietošanas (4 inhalācijas ar 100/6/25 mikrogramu devu, izmantojot tirgū nepieejamas zāles ar divas reizes lielāku glikopironija daudzumu nekā apstiprināts) vai vienas brīvi sagatavotās beklometazona dipropionāta/formoterola (4 inhalācijas ar 100/6 mikrogramu devu) un glikopironija (4 inhalācijas ar 25 mikrogramu devu) devas kombinācijas lietošanas. Beklometazona dipropionāta galvenā aktīvā metabolīta (beklometazona 17-monopropionāta) un formoterola maksimālā koncentrācija plazmā un sistēmiskā iedarbība bija līdzīga ar attiecīgajiem rādītājiem pēc fiksētas vai brīvi sagatavotas kombinācijas lietošanas. Glikopironijam maksimālā koncentrācija plazmā bija līdzīga pēc fiksētās vai brīvi sagatavotās kombinācijas lietošanas, bet sistēmiskā iedarbība pēc Trimbow lietošanas bija nedaudz lielāka nekā pēc brīvi sagatavotās kombinācijas lietošanas. Šajā pētījumā tika vērtēta arī iespējamā farmakokinētiskā mijiedarbība starp Trimbow aktīvajām sastāvdaļām, salīdzinot farmakokinētikas datus pēc vienas brīvi sagatavotās devas kombinācijas lietošanas un vienas atsevišķo sastāvdaļu (beklometazona dipropionāta/formoterola un glikopironija) devas. Netika konstatēti skaidri pierādījumi par farmakokinētisko mijiedarbību, tomēr tūlīt pēc brīvi sagatavotās kombinācijas lietošanas īslaicīgi novēroja nedaudz augstāku formoterola un glikopironija līmeni nekā pēc atsevišķu sastāvdaļu lietošanas. Jāatzīmē, ka atsevišķā sastāvdaļa glikopironijs tirgū nav pieejams kā dozēts aerosols zem spiediena, ko izmantoja farmakokinētikas pētījumos. Beklometazona dipropionāta devas proporcionalitāte uz sistēmisko iedarbību un iedarbību uz plaušu funkciju ir pētīta farmakokinētiskā pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, izmantojot tirdzniecībā nepieejamas Trimbow zāles ar divas reizes lielāku glikopironija daudzumu nekā apstiprinātais (izsniedzot kā mērītu devu). Pētījumā tika salīdzināti dati, kas iegūti pēc ārstēšanas ar vienu Trimbow 200/6/25 mikrogramu devu (4 inhalācijas) vai vienu Trimbow 100/6/25 mikrogramu devu (4 inhalācijas) (abas bija formulējumi ar divas reizes lielāku glikopironija daudzumu nekā apstiprināts). Ārstēšana ar Trimbow 200/6/25 mikrogramiem izraisīja divas reizes lielāku beklometazona dipropionāta un tā galvenā aktīvā metabolīta sistēmisko iedarbību un iedarbību uz plaušu funkciju uz (beklometazona 17-monopropionātu), salīdzinot ar Trimbow 100/6/25 mikrogramiem, kas atbilst atšķirīgajiem abu formulējumu sastāvu stiprumiem. Glikopironija un formoterola sistēmiskā iedarbība un iedarbība uz plaušu funkciju pēc abiem ārstēšanas veidiem bija līdzīga, lai gan glikopironija bromīda C_{max} rādītājā tika novērotas lielas svārstības.

Saskaņā ar pētījumu salīdzinošo analīzi beklometazona 17-monopropionāta, formoterola un glikopironija farmakokinētika HOPS slimniekiem, pacientiem ar astmu un veseliem brīvprātīgajiem bija vienāda.

Krājītelpas lietošanas ietekme

Pacientiem ar astmu Trimbrow lietošana ar AeroChamber Plus krājītelpu palielināja beklometazona 17-monopropionāta, formoterola un glikopironija nokļūšanu plaušās (maksimālā koncentrācija plazmā palielinājās attiecīgi par 7%, 23% un 34%). Kopējā sistēmiskā iedarbība (vērtējot AUC_{0-t}) nedaudz samazinājās beklometazona 17-monopropionātam (par 34%) un formoterolam (par 30%), bet glikopironijam tā palielinājās (par 36%). Skatīt arī 4.2. apakšpunktu.

Nieru darbības traucējumu ietekme

Pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem nenovēroja ietekmi uz beklometazona dipropionāta, tā metabolīta beklometazona 17-monopropionāta un formoterola sistēmisko iedarbību (AUC_{0-t}). Glikopironija gadījumā ietekme pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem netika novērota. Tomēr pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums mazāks par 30 ml/min/1,73 m²) novēroja kopējās sistēmiskās iedarbības palielināšanos līdz pat 2,5 reizēm, ko nosaka ievērojami mazāks urīnā izdalītais glikopironija daudzums (glikopironija nieru klīrensa samazināšanās par apmēram 90%). Simulācija ar farmakokinētikas modeli liecināja, ka pat galēju kovarianšu vērtību gadījumā (ķermeņa masa mazāka par 40 kg un vienlaikus glomerulārās filtrācijas ātrums mazāks par 27 ml/min/1,73 m²) Trimbrow aktīvo vielu iedarbība saglabājas apmēram 2,5 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību tipiskam pacientam ar mediānām kovarianšu vērtībām.

Beklometazona dipropionāts

Beklometazona dipropionāts ir priekšzāles ar vāju saistīšanās afinitāti pie glikokortikoīdu receptoriem, kas tiek hidrolizēts ar esterāzes enzīmu palīdzību un pārveidots aktīvajā metabolītā – beklometazona-17-monopropionātā, kam piemīt spēcīgāka lokāla pretiekaisuma aktivitāte salīdzinājumā ar priekšzālēm - beklometazona dipropionātu.

Uzsūkšanās, izkliede un biotransformācija

Pēc inhalācijas beklometazona dipropionāts ātri tiek absorbēts caur plaušām. Pirms uzsūkšanās notiek plaša tā pārveidošanās beklometazona-17-monopropionātā ar esterāzes enzīmu, kas ir atrodami lielākajā daļā audu, starpniecību. Aktīvā metabolīta sistēmiskā pieejamība veidojas no uzsūkšanās plaušās (36%) un kuņģa-zarnu traktā, ja zāles tiek norītas. Norīta beklometazona dipropionāta biopieejamība ir niecīga, taču presistēmiskā pārveidošana par beklometazona-17-monopropionātu izraisa 41% devas uzsūkšanos aktīvā metabolīta veidā.

Palielinot inhalējamo devu, pastāv aptuveni lineāra sistēmiskās iedarbības palielināšanās.

Absolūtā biopieejamība pēc inhalācijas ir attiecīgi apmēram 2% un 62% no sākotnējās neizmainītā beklometazona dipropionāta un beklometazona-17-monopropionāta devas.

Pēc intravenozas ievadīšanas beklometazona dipropionāta un tā aktīvā metabolīta izkliedei raksturīgs augsts plazmas klīrenss (attiecīgi 150 un 120 l/stundā) ar mazu beklometazona dipropionāta izklijes tilpumu (20 l) līdzsvara koncentrācijā un lielāku tā aktīvā metabolīta izklijes audos (424 l).

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir vidēji izteikta.

Eliminācija

Beklometazona dipropionāts, galvenokārt, tiek izvadīts polāru metabolītu veidā, lielākoties ar izkārnījumiem. Beklometazona dipropionāta un tā metabolītu izdalīšanās caur nierēm ir niecīga. Terminālais eliminācijas pusperiods beklometazona dipropionātam un beklometazona-17-monopropionātam ir attiecīgi 0,5 stundas un 2,7 stundas.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Beklometazona dipropionāta farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tomēr, tā kā beklometazona dipropionāts tiek ļoti ātri metabolizēts ar esterāzes enzīmu starpniecību zarnu šķidrumā, serumā, plaušās un aknās, izveidojot polārākus produktus – beklometazona-21-

monopropionātu, beklometazona-17-monopropionātu un beklometazonu, nav sagaidāms, ka aknu darbības traucējumi varētu izmainīt beklometazona dipropionāta farmakokinētiku un drošuma profilu.

Formoterols

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc inhalācijas formoterols uzsūcas gan plaušās, gan kuņģa-zarnu traktā. Inhalētās devas daļa, kas tiek norīta pēc dozētās inhalācijas devas, var svārstīties no 60% līdz 90%. Vismaz 65% no norītās devas uzsūcas kuņģa-zarnu traktā. Neizmainītas aktīvās vielas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5 līdz 1 stundas laikā pēc iekšķīgas lietošanas. Formoterola saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir 61–64%, turklāt 34% saistās ar albumīnu. Terapeitisko devu robežās zāļu koncentrācijai nevēroja saistīšanās piesātinājumu. Eliminācijas pusperiods pēc iekšķīgas lietošanas ir 2-3 stundas. Pēc 12 līdz 96 mikrogramu formoterola inhalācijas formoterola uzsūkšanās ir lineāra.

Biotransformācija

Formoterolam ir raksturīga plaša metabolizēšanās, un galvenais metabolisma ceļš ietver tiešu konjugāciju pie fenola hidroksilgrupas. Glikuronskābes konjugāts ir neaktīvs. Otrs nozīmīgākais metabolizēšanās ceļš ietver O-demetilāciju, kam seko konjugācija pie fenola 2'-hidroksilgrupas. Formoterola O-demetilācijā ir iesaistīti citohroma P450 izoenzīmi CYP2D6, CYP2C19 un CYP2C9. Aknas uzskata par primāro metabolisma vietu. Terapeitiski nozīmīgā koncentrācijā formoterols nenomāc CYP450 enzīmu darbību.

Eliminācija

Pēc vienas sausā pulvera inhalācijas 12 līdz 96 mikrogramu robežās formoterola kopējā izdalīšanās ar urīnu palielinājās lineāri. Vidēji 8% un 25% no devas izdalījās attiecīgi neizmainīta formoterola un kopējā formoterola veidā. Pamatojoties uz koncentrāciju plazmā 12 veseliem brīvprātīgajiem pēc vienas 120 mikrogramu devas inhalācijas, vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 10 stundas. (R,R)- un (S,S)-enantiomēri veidoja attiecīgi apmēram 40% un 60% no urīnā izdalītā neizmainīto aktīvo vielu daudzuma. Pētīto devu intervālā divu enantiomēru relatīvais īpatsvars saglabājās nemainīgs un nebija pierādījumu par relatīvi lielāku viena enantiomēra uzkrāšanos pēc atkārtotas zāļu lietošanas. Pēc iekšķīgas lietošanas (40 līdz 80 mikrogramu devā) veseliem brīvprātīgajiem 6% līdz 10% no devas izdalījās urīnā neizmainītas aktīvās vielas veidā; līdz pat 8% no devas izdalījās glikuronīda veidā. Kopumā 67% no iekšķīgi lietotās formoterola devas izdalījās ar urīnu (galvenokārt metabolītu veidā) un atlikušais daudzums izdalījās ar izkārnījumiem. Formoterola nieru klīrenss ir 150 ml/min.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Formoterola farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem; tomēr, tā kā formoterola eliminācija notiek galvenokārt aknu metabolisma ceļā, pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem sagaidāma pastiprināta iedarbība.

Glikopironijs

Uzsūkšanās un izkļiede

Glikopironijam ir četrreizvietotā amonija struktūra, kas ierobežo tā pārvietošanos caur bioloģiskām membrānām un izraisa lēnu, mainīgu un nepilnīgu uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā. Pēc glikopironija inhalācijas tā biopieejamība plaušās bija 10,5% (ar aktivētās ogles uzņemšanu), bet absolūtā biopieejamība bija 12,8% (bez aktivētās ogles uzņemšanas), kas apstiprina ierobežoto uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un liecina, ka vairāk kā 80% no glikopironija sistēmiskās iedarbības nosaka uzsūkšanās plaušās. HOPS slimniekiem pēc atkārtotām inhalācijām divas reizes dienā no 12,5 līdz 50 mikrogramiem ar dozētu inhalatoru zem spiediena novēroja lineāru glikopironija farmakokinētiku ar nelielu sistēmisko akumulāciju līdzsvara koncentrācijā (vidējais akumulācijas koeficients 2,2-2,5). Pēc glikopironija inhalācijas šķietamais izkļedes tilpums (V_z) bija lielāks salīdzinājumā ar šo rādītāju pēc intravenozas infūzijas (6 420 l pret 323 l), kas liecina par lēnāku elimināciju pēc inhalācijas.

Biotransformācija

Glikopironija metabolisma tips *in vitro* (cilvēkiem, suņiem, žurkām, pelēm un trušiem aknu mikrosomās un hepatocītos) bija līdzīgs starp dažādām sugām, un galvenā metabolisma reakcija bija hidroksilēšanās fenilgredzenā vai ciklopentilgredzenā. CYP2D6 bija vienīgais enzīms ar nozīmīgu lomu glikopironija metabolismā.

Eliminācija

Vidējais glikopironija eliminācijas pusperiods veselīgiem brīvprātīgajiem pēc intravenozas injekcijas bija apmēram 6 stundas, bet HOPS slimniekiem pēc inhalācijas līdzsvara koncentrācijā tas svārstījās no 5 līdz 12 stundām. Pēc vienas intravenozas glikopironija injekcijas 40% no devas izdalījās urīnā 24 stundu laikā. HOPS slimniekiem, kuri lietoja atkārtotas glikopironija inhalācijas divas reizes dienā, urīnā izdalītā devas daļa līdzsvara koncentrācijā svārstījās no 13,0% līdz 14,5%. Vidējais nieru klīrenss bija līdzīgs pārbaudīto devu intervālā un pēc vienas un atkārtotām inhalācijām (intervāls: 281-396 ml/min).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Farmakoloģiskais drošums

Inhalāciju pētījumā, kurā ar telemetriju palīdzību pētīja suņus, svarīga Trimbow akūtās iedarbības mērķorgānu sistēma bija sirds un asinsvadu sistēma (pie lielākām devām tika novērota sirdsdarbības paātrināšanās, asinsspiediena pazemināšanās un izmaiņas EKG), - šī iedarbība, iespējams, galvenokārt, bija saistīta ar formoterola bēta-2 adrenerģisko aktivitāti un glikopironija muskarīna receptoru antagonista aktivitāti. Netika atrasti nekādi pierādījumi par nevēlamu iedarbību attiecībā uz trīs sastāvdaļu kombināciju, salīdzinot ar katras sastāvdaļas lietošanu atsevišķi.

Atkārtotu devu toksicitāte

Trimbow atkārtotu devu inhalāciju pētījumos ar žurkām un suņiem, kas ilga līdz 13 nedēļām, galvenās novērotās izmaiņas bija saistībā ar iedarbību uz imūno sistēmu (iespējams, saistībā ar beklometazona dipropionāta un tā aktīvā metabolīta beklometazona-17-monopropionāta sistēmisko kortikosteroīdo iedarbību) un iedarbību uz sirds un asinsvadu sistēmu (iespējams, saistībā ar formoterola bēta-2 adrenerģisko aktivitāti un glikopironija muskarīna receptoru antagonista aktivitāti). Toksikoloģiskais profils trīs sastāvdaļu kombinācijai saskanēja ar toksikoloģisko profilu katrai aktīvajai sastāvdaļai atsevišķi, tas neuzrādīja būtisku toksicitātes palielināšanos un netika arī konstatētas negaidītas atrades.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

Beklometazona dipropionātam/beklometazona 17-monopropionātam atzina toksisku ietekmi uz reproduktivitāti žurkām, kas izpaudās kā mazāks apaugļošanās biežums, zemāks fertilitātes koeficients, sliktāki agrīnās embrionālās attīstības rādītāji (pēcimplantācijas zaudējums), aizkavēta osifikācija un biežāka viscerālo pārmaiņu sastopamība; savukārt bēta-2 formoterola adrenerģiskai aktivitātei raksturīgā tokolītiskā un muskarīna receptoru antagonista iedarbība un glikopironija muskarīna receptoru antagonista aktivitāte ietekmēja žurkas vēlīnā gestācijas fāzē un/vai agrīnā laktācijas fāzē, kas izraisīja pēcnācēju zaudējumus.

Genotoksicitāte

Trimbow genotoksicitāte nav pētīta, tomēr standarta testos ir noteikts, ka katrai aktīvajai sastāvdaļai atsevišķi genotoksiska iedarbība nepiemīt.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar Trimbow nav veikti. Tomēr 104 nedēļu ilgs pētījums ar žurkām, kurā novērtēja inhalāciju kancerogenitāti, un 26 nedēļu ilgs zāļu perorālas lietošanas kancerogenitātes pētījums ar transgēnām Tg-rasH2 pelēm nepierādīja glikopironija bromīda kancerogenitātes potenciālu

un publicētie dati no ilgtermiņa pētījumiem ar žurkām, kurām lietoja beklametazona dipropionātu un formoterola fumarātu, nenorādīja uz klīniski nozīmīgu kancerogenitātes potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens etilspirts
Sālsskābe
Norflurāns (nesējviela)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Flakons zem spiediena ar 60 izsmidzināmām devām

20 mēneši.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 2 mēnešus, uzglabājot 25°C temperatūrā. Pēc izsniegšanas zāles var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 2 mēnešiem.

Flakons zem spiediena ar 120 izsmidzināmām devām

21 mēnesis.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 3 mēnešus, uzglabājot 25°C temperatūrā. Pēc izsniegšanas zāles var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 3 mēnešiem.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nesasaldēt.
Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50°C.
Flakonu zem spiediena nedrīkst pārdurt.

Iepakojumi ar 1 flakonu (60 izsmidzināmās devas vai 120 izsmidzināmās devas)

Pirms izsniegšanas

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Uzglabāšanas nosacījumus zāļu lietošanas laikā skatīt 6.3. apakšpunktā.

Vairāku kastīšu iepakojumi ar 2 vai 3 flakoniem (katrā 120 izsmidzināmās devas)

Pirms un pēc izsniegšanas

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Pirms lietošanas pacienti jāizņem inhalators no ledusskapja uz dažām minūtēm, lai ļautu šķīdumam sasilt.

Uzglabāšanas nosacījumus zāļu lietošanas laikā skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Flakons zem spiediena (pārklāts ar alumīniju) ar dozējošu vārstu. Flakons zem spiediena ir aprīkots ar polipropilēna inhalatoru, kas ietver iemutni un devu skaitītāju (60 vai 120 izsmidzināmās devas flakonā zem spiediena), kā arī ar polipropilēna iemutņa vāciņu.

Iepakojuma lielumi:

1 flakona iepakojums ar 60 vai 120 izsmidzināmām devām.

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 240 izsmidzināmās devas (2 flakonus ar 120 izsmidzināmām devām katrā).

Vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 360 izsmidzināmās devas (3 flakonus ar 120 izsmidzināmām devām katrā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Farmaceitiem:

Uz iepakojuma norādiet datumu, kad zāles izsniegtas pacientam.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1208/006

EU/1/17/1208/007

EU/1/17/1208/008

EU/1/17/1208/009

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 17. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trimbow 88 mikrogrami/5 mikrogrami/9 mikrogrami inhalācijas pulveris.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra piegādātā deva (deva, kas izdalās caur iemutni) satur 88 mikrogramus beklometazona dipropionāta (*Beclometasoni dipropionas*), 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta (*Formoteroli fumaras dihydricus*) un 9 mikrogramus glikopironija (*Glycopyrronium*) (11 mikrogramu glikopironija bromīda veidā).

Katra dozētā deva satur 100 mikrogramus beklometazona dipropionāta (*Beclometasoni dipropionas*), 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta (*Formoteroli fumaras dihydricus*) un 10 mikrogramus glikopironija (*Glycopyrronium*) (12,5 mikrogramu glikopironija bromīda veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra inhalācijas deva satur 9,9 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Inhalācijas pulveris

Balts vai gandrīz balts pulveris baltā inhalatorā (NEXThaler).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Balstterapija pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), kuriem neizdodas panākt pietiekamu slimības kontroli ar inhalējamā kortikosteroīda un ilgstošas darbības bēta-2 agonista kombināciju vai ilgstošas darbības bēta-2 agonista un ilgstošas darbības muskarīna antagonista kombināciju (informāciju par ietekmi uz simptomu kontroli un paasinājumu profilaksi skatīt 5.1. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir divas inhalācijas divas reizes dienā.

Maksimālā deva ir divas inhalācijas divas reizes dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (65 gadus un vecākiem) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Trimbow var lietot ieteicamajā devā pacientiem ar viegliem (glomerulārās filtrācijas ātrums [GFĀ] no ≥ 50 līdz < 80 ml/min/1,73 m²) vai vidēji smagiem (GFĀ no ≥ 30 līdz < 50 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (GFĀ < 15 ml/min/1,73 m²), kad nepieciešama

dialīze, it īpaši, ja novērojama izteikta ķermeņa masas samazināšanās, zāles jālieto tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav pieejama informācija par Trimbrow lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), un šiem pacientiem zāles jālieto ar piesardzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Trimbrow nav piemērots lietošanai pediatriskajā populācijā (vecumā līdz 18 gadiem) hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

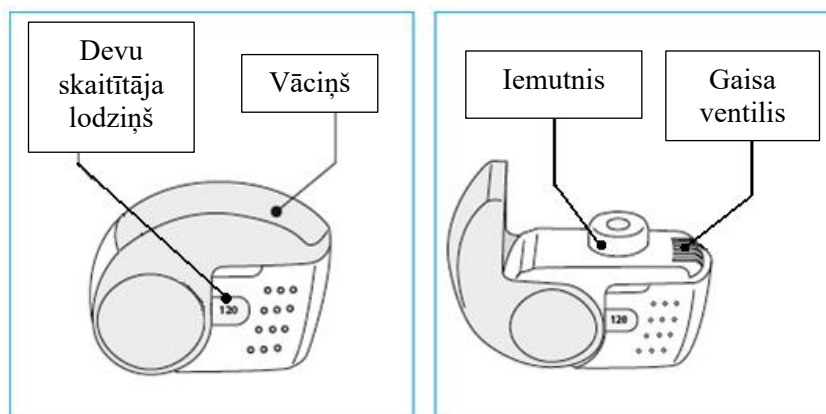
Inhalācijām.

Šis inhalators ir ar ieelpu darbināms inhalators. Lai nodrošinātu pareizu zāļu lietošanu, ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam jāparāda pacientam, kā pareizi lietot inhalatoru, turklāt arī regulāri jāpārbauda pacienta inhalācijas tehnikas pareizība (skatīt „*Lietošanas norādījumi*” zemāk).

Pacientam jāiesaka rūpīgi izlasīt lietošanas instrukciju un ievērot tajā sniegtos norādījumus.

Pēc katras inhalācijas pacientam jāizskalo muti ar ūdeni un tad ūdens jāizspļauj vai jāiztīra zobi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas norādījumi



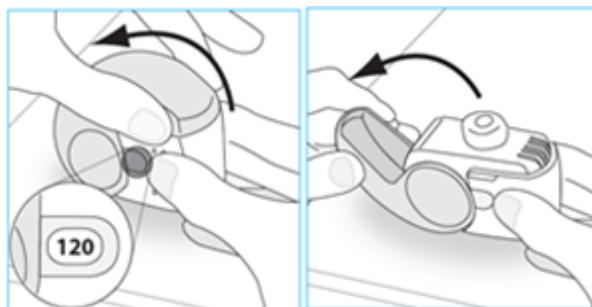
Informējiet pacientu pirms jauna inhalatora lietošanas

- Ja maisiņš nav noslēgts vai ir bojāts, vai ja inhalators izskatās salauzts vai bojāts, pacientam tas ir jāatgriež farmaceitam, kurš to izsniedzis, un jāsaņem jauns inhalators.
- Pacientam uz kastītes etiķetes ir jāuzraksta maisiņa atvēršanas datums.
- Devu skaitītāja lodziņā jābūt redzamam skaitlim “120”. Ja skaitlis ir mazāks par “120”, pacientam inhalators ir jāatgriež personai, kura to izsniegusi, un jāsaņem jauns inhalators.

Inhalatora lietošana

Ieelpojot no inhalatora, pacientam jāstāv vai jāsēž vertikālā stāvoklī. Jāveic turpmāk minētās darbības.

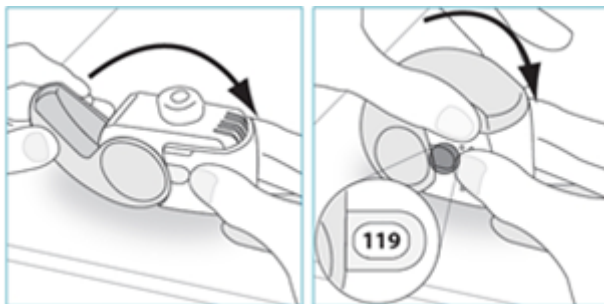
1. Pacientam jātur inhalators vertikālā stāvoklī, jāpārbauda devu skaits (jebkurš skaitlis robežās no “1” līdz “120” norāda, ka inhalatorā ir atlikušas devas) un pilnībā jāatver vāciņš.



2. Lai iztukšotu plaušas, pacientam jāveic lēna un dziļa izelpa, kas nerada diskomfortu.
3. Pacientam ar lūpām cieši jāaptver iemutnis, neaizsedzot gaisa ventili un neieelpojot tajā.
4. Pacientam jāveic spēcīga un dziļa ieelpa caur muti. Ieelpojot devu, pacients var sajūst garšu mutē vai dzirdēt vai sajūst klikšķi.



5. Pēc tam pacientam jāizņem inhalators no mutes, jāaiztur elpa tik ilgi, cik tas ir komfortabli (5 līdz 10 sekundes), un tad lēnām jāizelpo. Pacients nedrīkst izelpot inhalatorā.
6. Pēc lietošanas pacientam inhalators jānovieto atpakaļ vertikālā stāvoklī, pilnībā jāaizver vāciņš un jāpārbauda devu skaitītājs, lai pārliecinātos, ka tas ir samazinājies par vienu vienību.



7. Ja jālieto vēl viena deva, pacientam jāatkārto 1.–6. darbība.

PIEZĪME. Ja pacients nav ieelpojis caur inhalatoru, aizverot vāciņu, lodziņā redzamo inhalāciju skaits nesamazinās. Pacientam jānorāda, ka inhalatora vāciņš ir jāatver tikai tad, kad tas nepieciešams. Ja pacients ir atvēris inhalatoru, bet nav ieelpojis, un vāciņš tiek aizvērts, deva tiek pārvietota atpakaļ uz pulvera rezervuāru inhalatora iekšienē; nākamo devu var droši ieelpot.

Tīrīšana

Inhalatora regulāra tīrīšana parasti nav nepieciešama. Pēc lietošanas pacients var notīrīt inhalatoru ar sausu drānu vai salveti, bet ne ar ūdeni vai citiem šķidrumiem.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nav paredzēts akūtai ārstēšanai

Šīs zāles nav paredzētas akūtu bronhospazmu vai akūtas slimības paasinājuma ārstēšanai (t.i., kā glābšanas terapiju).

Paaugstināta jutība

Pēc lietošanas ziņots par tūlītējām paaugstinātas jutības reakcijām. Ja parādās alerģiskas reakcijas pazīmes, it īpaši angioedēma (ieskaitot elpošanas vai rīšanas traucējumus, mēles, lūpu un sejas pietūkumu), nātrene vai izsitumi uz ādas, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk cita terapija.

Paradoksāla bronhospazma

Var rasties paradoksāla bronhospazma ar tūlītēju sēkšanas un elpas trūkuma pastiprināšanos pēc zāļu lietošanas. Šādā gadījumā nepieciešama nekavējoša ārstēšana ar tūlītējas darbības inhalējamo (atvieglotājošo) bronhodilatatoru. Ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc, jānovērtē pacienta stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk cita terapija.

Slimības gaitas pasliktināšanās

Nav ieteicams strauji pārtraukt ārstēšanu. Ja pacientiem šķiet, ka ārstēšana nav efektīva, viņiem jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības, nepārtraucot zāļu lietošanu. Biežāka atvieglotājošo bronhodilatatoru lietošana liecina par pamatslimības pasliktināšanos un nepieciešamību atkārtoti izvērtēt terapiju. Pēkšņa vai progresējoša simptomu pasliktināšanās ir potenciāli dzīvību apdraudošs stāvoklis, tāpēc steidzami jāveic pacienta novērtējums.

Kardiovaskulārā iedarbība

Ilgstošas darbības bēta-2 agonista un ilgstošas darbības muskarīna antagonista dēļ jāievēro piesardzība, lietojot Trimbow pacientiem ar sirds aritmijām, it īpaši trešās pakāpes atrioventrikulāro blokādi un tahiaritmijām (paātrinātu un/vai neregulāru sirdsdarbību, tostarp priekškambaru mirdzēšanu), idiopātisku subvalvulāru aortas stenozi, hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju, smagu sirds slimību (it īpaši akūtu miokarda infarktu, sirds išēmisko slimību, sastrēguma sirds mazspēju), okluzīvām asinsvadu slimībām (it īpaši arteriosklerozi), arteriālo hipertensiju un aneirismu. Tāpat piesardzība jāievēro arī ārstējot pacientus ar zināmu vai iespējamu QTc intervāla pagarināšanos (QTc >450 milisekundes vīriešiem vai >470 milisekundes sievietēm), kas ir iedzimts vai zāļu izraisīts. Pacienti ar minētajiem kardiovaskulārajiem traucējumiem bija izslēgti no Trimbow klīniskajiem pētījumiem.

Ja tiek plānota anestēzija ar halogenizētiem anestēzijas līdzekļiem, jāpārlicinās, lai Trimbow netiktu lietots vismaz 12 stundas pirms anestēzijas sākuma, jo pastāv sirds aritmiju risks.

Piesardzība jāievēro arī, ārstējot pacientus ar tireotoksikozi, cukura diabētu, feohromocitomu un neārstētu hipokaliēmiju.

Pneimonija pacientiem ar HOPS

Inhalējamās kortikosteroīdus lietojošiem HOPS slimniekiem novērots palielināts pneimonijas, arī tādas pneimonijas, kuras gadījumā nepieciešama hospitalizācija, biežums. Ir daži pierādījumi par pneimonijas riska pieaugumu līdz ar steroīdu devas palielināšanos, taču tas nav viennozīmīgi pierādīts visos pētījumos.

Pārliciecināšu klīnisko pierādījumu pneimonijas riska apmēra atšķirībām starp dažādiem vienas grupas inhalējamiem kortikosteroīdiem nav.

Ārstiem jā saglabā modrība attiecībā uz pneimonijas iespējamo rašanos HOPS slimniekiem, jo šādu infekciju klīniskās pazīmes pārklājas ar HOPS paasinājumu simptomiem.

Pneimonijas riska faktori HOPS slimniekiem ir smēķēšana, lielāks vecums, zems ķermeņa masas indekss (KMI) un smaga HOPS.

Kortikosteroīdu sistēmiskā iedarbība

Lietojot jebkuru inhalējamo kortikosteroīdu, iespējama sistēmiska iedarbība, it īpaši lietojot lielas devas, kas nozīmētas ilgstošai lietošanai. Trimbow dienas deva atbilst vidējai inhalējamā kortikosteroīda devai; turklāt sistēmiskā iedarbība ir novērojama daudz retāk salīdzinājumā ar iekšķīgi lietotajiem kortikosteroīdiem. Iespējamā sistēmiskā iedarbība ir: Kušinga sindroms, kušingoīdas pazīmes, virsnieru dziedzeru darbības nomākums, augšanas aizkavēšanās, kaulu mineralizācijas blīvuma samazināšanās, un daudz retākos gadījumos dažādi psihiski vai uzvedības traucējumi, tajā skaitā, psihomatora hiperaktivitāte, miega traucējumi, trauksme, depresija vai agresivitāte (it īpaši bērniem). Tādēļ ir svarīgi regulāri novērtēt pacienta stāvokli.

Trimbow jālieto piesardzīgi pacientiem ar aktīvu vai latentu plaušu tuberkulozi un pacientiem ar sēnīšu un vīrusu izraisītām elpceļu infekcijām.

Hipokaliēmija

Bēta-2 agonistu terapija var izraisīt potenciāli bīstamu hipokaliēmiju. Tas var izraisīt nevēlamu kardiovaskulāru iedarbību. Īpaša piesardzība ieteicama pacientiem ar smagas pakāpes slimību, jo hipoksija šo ietekmi var pastiprināt. Hipokaliēmiju var pastiprināt arī vienlaicīga ārstēšana ar citām zālēm, kas var izraisīt hipokaliēmiju, piemēram, ksantīna atvasinājumiem, steroīdiem un diurētiskajiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ieteicams ievērot piesardzību arī gadījumos, kad tiek lietoti vairāki atvieglojošie bronhodilatatori. Šādos gadījumos ieteicams novērot kālija līmeni serumā.

Hiperglikēmija

Formoterola inhalācija var paaugstināt glikozes līmeni asinīs. Tādēļ pacientiem ar cukura diabētu terapijas laikā rūpīgi jānovēro glikozes līmenis asinīs saskaņā ar apstiprinātajām vadlīnijām.

Antiholīnērgiskā iedarbība

Glikopironijs jālieto piesardzīgi pacientiem ar slēgta kakta glaukomu, prostatas hiperplāziju vai urīna aizturi. Pacienti jāinformē par akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmēm un simptomiem, un viņiem jāiesaka nekavējoties pārtraukt ārstēšanu un sazināties ar ārstu, novērojot kādu no šīm pazīmēm vai simptomiem.

Turklāt glikopironija antiholīnērgiskas iedarbības dēļ, ilgstoša lietošana kopā ar citām antiholīnērgiskas iedarbības zālēm nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā nieru slimību terminālā stadijā, kad nepieciešama dialīze, it īpaši, ja novērojama izteikta ķermeņa masas samazināšanās, Trimbow drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šie pacienti jānovēro attiecībā uz iespējamām nevēlamajām blakusparādībām.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Trimbow jālieto tikai tad, ja paredzamais ieguvums atsver iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šie pacienti jānovēro attiecībā uz iespējamām nevēlamajām blakusparādībām.

Orofaringeālu infekciju profilakse

Lai samazinātu orofaringeālas *Candida* infekcijas risku, pacientiem jāiesaka izskalot muti ar ūdeni un tad ūdeni izspļaut vai iztīrīt zobus pēc nozīmētās devas inhalācijas.

Redzes traucējumi

Saistībā ar sistēmisku un lokālu kortikosteroīdu lietošanu var tikt ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam ir tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver pacienta norīkošana pie oftalmologa, lai novērtētu to iespējamās cēloņus, kas var būt, piemēram, katarakta, glaukoma vai tādas retas slimības kā centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par ko ir ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un lokālas lietošanas.

Laktozes saturs

Šīs zāles satur laktozi.

Laktoze satur nelielu daudzumu piena olbaltumvielu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Tā kā glikopironija eliminācija notiek galvenokārt caur nierēm, iespējama mijiedarbība ar zālēm, kas ietekmē nieru eliminācijas mehānismus (skatīt 5.2. apakšpunktu). Organisko katjonu transportēšanas nomākuma ietekme (izmantojot cimetidīnu kā OCT2 un MATE1 transportieru inhibitoru) uz inhalējamā glikopironija farmakokinētiku nierēs uzrādīja ierobežotu kopējās sistēmiskās iedarbības (AUC_{0-t}) palielināšanos par 16% un nelielu nieru klīrensa samazināšanos par 20% pēc vienlaicīgas lietošanas ar cimetidīnu.

Beklometazons ir mazāk atkarīgs no CYP3A metabolisma, nekā daži citi kortikosteroīdi, un kopumā mijiedarbība ir maz ticama; tomēr nevar izslēgt sistēmiskās iedarbības iespēju, vienlaicīgi lietojot ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, ritonavīru, kobicistatu), tādēļ, lietojot šādas zāles, ieteicams ievērot piesardzību un veikt atbilstošu uzraudzību.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Saistībā ar formoterola lietošanu

Lietojo pacientiem inhalējamo formoterolu, ieteicams izvairīties no kardiāli neselektīvo bēta blokatoru lietošanas (ieskaitot acu pilienus). Ja to lietošana ir absolūti nepieciešama, formoterola iedarbība samazināsies vai izzudīs.

Vienlaicīga citu bēta adrenerģisku zāļu lietošana var izraisīt papildinošu iedarbību; šī iemesla dēļ jāievēro piesardzība, nozīmējot citas bēta adrenerģiskas zāles vienlaicīgi ar formoterolu.

Vienlaicīga lietošana ar hinidīnu, disopiramīdu, prokainamīdu, fenotiazīniem, antihistamīniem, monoamīnoksidāzes inhibitoriem un tricikliskajiem antidepresantiem var pagarināt QTc intervālu un palielināt kambaru aritmiju risku. Turklāt, L-dopas, L-tiroksīna, oksitocīna un alkohola lietošana var samazināt sirds toleranci pret bēta-2 simpatomimētiskajiem līdzekļiem.

Vienlaicīga lietošana ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem vai zālēm ar līdzīgām īpašībām, piemēram, furazolidonu un prokarbazīnu, var veicināt hipertensīvas reakcijas.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem anestēziju ar halogēniem ogļūdeņraža savienojumiem, ir palielināts aritmiju risks.

Vienlaicīga lietošana ar ksantīna atvasinājumiem, steroīdiem vai diurētiskajiem līdzekļiem var pastiprināt iespējamo bēta₂-agonistu hipokaliēmisko iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto uzpirkstītes glikozīdus, hipokaliēmija var palielināt noslieci uz aritmijām.

Saistībā ar glikopironija lietošanu

Ilgstoša Trimbow lietošana kopā ar citām antiholīnērgiskas iedarbības zālēm nav pētīta, tāpēc nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Trimbow lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Glikokortikoīdiem raksturīga nelabvēlīga iedarbība agrīnā grūtniecības periodā, bet tādiem bēta-2 simpatomimētiķiem kā formoterols novērota tokolītiska iedarbība. Tāpēc, piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Trimbow lietošanas grūtniecības laikā un dzemdību laikā.

Trimbow lietošana grūtniecības laikā ir pieļaujama tikai tādā gadījumā, ja paredzamais ieguvums pacientei atsvēr iespējamo risku auglim. Jaundzimušie un zīdaiņi, kuru mātes ir saņēmušas ievērojamas devas, jānovēro attiecībā uz virsnieru nomākuma pazīmēm.

Barošana ar krūti

Atbilstoši klīniskie dati par Trimbow lietošanu krūts barošanas periodā cilvēkiem nav pieejami.

Glikokortikoīdi cilvēkiem izdalās mātes pienā. Ir pamats uzskatīt, ka arī beklometazona dipropionāts un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nav zināms, vai formoterols un glikopironijs (ieskaitot to metabolītus) izdalās cilvēka pienā, bet šīs vielas ir konstatētas dzīvnieku pienā zīdīšanas periodā. Tādi antiholīnērgiskie līdzekļi kā glikopironijs varētu nomākt laktāciju.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Trimbow jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Specifiski pētījumi par Trimbow drošumu attiecībā uz fertilitāti cilvēkiem nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Trimbow neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

4 nedēļu ilgā pētījumā Trimbow inhalācijas pulvera drošuma profils bija līdzīgs Trimbow šķīduma zem spiediena drošuma profilam.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar HOPS vai astmu, lietojot Trimbow šķīdumu zem spiediena, attiecīgi bija disfonija (0,3% un 1,5%) un mutes dobuma kandidoze (0,8% un 0,3%), kas ir izplatīta inhalējamo kortikosteroīdu blakusparādība, muskuļu spazmas (0,4% un 0,2%),

kas raksturīgas ilgstošas darbības bēta-2 agonistiem, sausuma sajūta mutē (0,4% un 0,5%), kas ir tipiska antiholīnerģisko līdzekļu izpausme. Līdzīgi, lietojot Trimbrow inhalācijas pulveri, par sausuma sajūtu mutē ziņots 2 pacientiem (0,6%). Astmas pacientiem nevēlamās blakusparādības mēdz izpausties biežāk pirmajos 3 mēnešos pēc terapijas uzsākšanas un kļūst retākas pēc ilgākas zāļu lietošanas (pēc 6 ārstēšanas mēnešiem).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar beklometazona dipropionātu/formoterolu/glikopironiju, kuras tika novērotas klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas pieredzē, kā arī nevēlamās blakusparādības, kas uzskaitītas atsevišķām tirdzniecībā pieejamajām sastāvdaļām, ir sniegtas zemāk, atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam.

Sastopamības biežums tiek definēts kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
Infekcijas un infestācijas	Pneimoniya (HOPS slimniekiem), faringīts, mutes dobuma kandidoze, urīnceļu infekcija ¹ , nazofaringīts ¹	Bieži
	Gripa ¹ , mutes dobuma sēnīšu infekcija, rīkles un mutes dobuma kandidoze, barības vada kandidoze, sēnīšu (oro)faringīts, sinusīts ¹ , rinīts ¹ , gastroenterīts ¹ , vulvovagināla kandidoze ¹	Retāk
	Apakšējo elpceļu infekcija (sēnīšu izraisīta)	Reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Granulocitopēnija ¹	Retāk
	Trombocitopēnija ¹	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi	Alerģiskais dermatīts ¹	Retāk
	Paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā eritēma, lūpu, sejas, acu un rīkles tūska	Reti
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Virsnieru dziedzeru darbības nomākums ¹	Ļoti reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija, hiperglikēmija	Retāk
	Samazināta ēstgriba	Reti
Psihiskie traucējumi	Nemiers ¹	Retāk
	Psihomotora hiperaktivitāte ¹ , miega traucējumi ¹ , trauksme, depresija ¹ , agresivitāte ¹ , uzvedības pārmaiņas (galvenokārt bērniem) ¹	Biežums nav zināms
	Bezmiegs	Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Trīce, reibonis, disgeizija ¹ , hipostēzija ¹	Retāk
	Pārmērīga miegainība	Reti
Acu bojājumi	Neskaidra redze (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)	Biežums nav zināms
	Glaukoma ¹ , katarakta ¹	Ļoti reti
Ausu un labirinta bojājumi	Dzirdes kanāla iekaisums ¹	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Priekškambaru mirdzēšana, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, tahikardija, tahiaritmija ¹ , sirdsklauves	Retāk
	Stenokardija (stabila ¹ un nestabila), ekstrasistolē (kambaru ¹ un supraventrikulāras), atrioventrikulārā savienojuma ritms, sinusa bradikardija	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hiperēmija ¹ , piesarkums ¹ , hipertensija	Retāk
	Asins ekstravāzācija	Reti

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Disfoniya	Bieži
	Astmatiska krīze ¹ , klepus, produktīvs klepus ¹ , rīkles kairinājums, asiņošana no deguna ¹ , rīkles eritēma	Retāk
	Paradoksālā bronhospazma ¹ , astmas paasinājums, orofaringeālas sāpes, rīkles iekaisums, sausa rīkle	Reti
	Aizdusa ¹	Ļoti reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja ¹ , sausuma sajūta mutē, disfāģija ¹ , slikta dūša, dispepsija ¹ , dedzinoša sajūta lūpās ¹ , zobu kariess ¹ , (aftozs) stomatīts	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ¹ , nātrene, nieze, pastiprināta svīšana ¹	Retāk
	Angioedēma ¹	Reti
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu spazmas, mialģija, sāpes ekstremitātē ¹ , muskuloskeletālas krūškurvja sāpes ¹	Retāk
	Augšanas aizkavēšanās ¹	Ļoti reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Dizūrija, urīna aizture, nefrīts ¹	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ¹	Retāk
	Astēnija	Reti
	Perifēra tūska ¹	Ļoti reti
Izmeklējumi	Paaugstināts C-reaktīvā proteīna līmenis ¹ , palielināts trombocītu skaits ¹ , palielināts brīvo taukskābju daudzums ¹ , paaugstināts insulīna līmenis asinīs ¹ un paaugstināts ketonvielu līmenis asinīs ¹ , pazemināts kortizola līmenis ¹	Retāk
	Paaugstināts asinsspiediens ¹ , pazemināts asinsspiediens ¹	Reti
	Samazināts kaulu blīvums ¹	Ļoti reti

¹ Zāļu aprakstā ziņotā nevēlamā blakusparādība ir novērota vismaz vienai no atsevišķajām zāļu sastāvdaļām, bet tā nav novērota Trimbrow klīniskās attīstības programmā.

Zemāk minētās novērotās nevēlamās blakusparādības parasti ir saistītas ar šādām zālēm:

Beklometazona dipropionāts

Pneimonija, mutes dobuma sēnīšu infekcijas, sēnīšu izraisītas apakšējo elpceļu infekcijas, disfoniya, rīkles kairinājums, hiperglikēmija, psihiskie traucējumi, pazemināts kortizola līmenis, neskaidra redze.

Formoterols

Hipokaliēmija, hiperglikēmija, trīce, sirdsklauves, muskuļu spazmas, pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā, paaugstināts asinsspiediens, pazemināts asinsspiediens, priekškambaru mirdzēšana, tahikardija, tahiaritmija, stenokardija (stabila un nestabila), kambaru ekstrasistolē, atriointerikulārā savienojuma ritms.

Glikopironijs

Glaukoma, priekškambaru mirdzēšana, tahikardija, sirdsklauves, sausuma sajūta mutē, zobu kariess, dizūrija, urīna aizture, urīnceļu infekcija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Trimbow pārdozēšana var izraisīt pazīmes un simptomus, kas saistīti ar tā atsevišķo sastāvdaļu farmakoloģisko iedarbību, tajā skaitā bēta-2 agonistu vai antiholīnērgisko līdzekļu pārdozēšanas izpausmes un zināmo inhalējamo kortikosteroīdu iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pārdozēšanas gadījumā jānodrošina atbilstoša pacienta simptomu kontrole un novērošana, ja nepieciešams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, adrenerģiskie līdzekļi kombinācijā ar antiholīnērgiskiem līdzekļiem, ieskaitot trīskāršas kombinācijas ar kortikosteroīdiem. ATK kods: R03AL09.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Trimbow satur beklometazona dipropionātu, formoterolu un glikopironiju (BDP/FF/G) sausa pulvera formā, kas veido īpaši smalku aerosolu ar īpaši smalkām daļiņām un trīs sastāvdaļu nogulsnešanos. Trimbow aerosola daļiņas vidēji ir daudz mazākas, salīdzinot ar šķīdumiem, kas neveido īpaši smalkas daļiņas. Beklometazona dipropionāta gadījumā tas pastiprina iedarbību, salīdzinot ar ne īpaši smalkām daļiņām (100 mikrogrami beklometazona dipropionāta Trimbow aerosolā ar īpaši smalkām daļiņām atbilst 250 mikrogramiem beklometazona dipropionāta aerosolā, kas neveido īpaši smalkas daļiņas).

Beklometazona dipropionāts

Beklometazona dipropionātam, ko lieto inhalāciju veidā ieteicamajās devās, piemīt glikokortikoīdu pretiekaisuma ietekme plaušās. Glikokortikoīdi tiek plaši izmantoti iekaisuma nomācšanai pacientiem ar hroniskām elpceļu iekaisuma slimībām. To darbību nodrošina saistīšanās ar glikokortikoīdu receptoriem citoplazmā, kas izraisa palielinātu gēnu, kas kodē pretiekaisuma olbaltumvielas, transkripciju.

Formoterols

Formoterols ir selektīvs bēta-2 adrenerģiskais agonists, kas izraisa bronhu gludo muskuļu atslābināšanu pacientiem ar atgriezenisku elpceļu nosprostošanos. Bronhus paplašinošā darbība sākas ātri – 1 – 3 minūšu laikā pēc inhalācijas, un pēc vienreizējas devas lietošanas tā ilgst 12 stundas.

Glikopironijs

Glikopironijs ir muskarīna receptoru antagonists (antiholīnērgiska viela) ar augstu afinitāti un ilgstošu iedarbību, ko pacienti lieto inhalāciju veidā bronhu paplašināšanai. Glikopironijs darbojas, bloķējot bronhus sašaurinošo acetilholīna iedarbību elpceļu gludo muskuļu šūnās, tādējādi paplašinot elpceļus. Glikopironija bromīds ir muskarīna receptoru antagonists ar augstu afinitāti, kam ir pierādīta vairāk nekā 4 reizes lielāka selektivitāte pret cilvēka M3 receptoriem nekā pret cilvēka M2 receptoriem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Trimbow inhalācijas pulveris

Trimbow inhalācijas pulvera attīstības programma tika veikta ar BDP/FF/G 88/5/9 un ietvēra vienu 4 nedēļu ilgu līdzvērtības pētījumu. TRI-D pētījums bija daudzcentru, randomizēts, dubultakls, dubultmaskēts, aktīvi kontrolēts, 3 virzienu krusteniskā dizaina pētījums, kurā salīdzināja 3 ārstēšanas periodus, kas katrs ilga 4 nedēļas, pacientiem ar stabilu, vidēji smagu līdz smagu HOPS, lietojot BDP/FF/G inhalācijas pulveri, BDP/FF/G šķīdumu zem spiediena un inhalācijas šķīdumu zem spiediena ar fiksētu beklometazona dipropionāta un formoterola 100/6 mikrogramu devu kombināciju, katrā periodā lietojot 2 inhalācijas divas reizes dienā un starp ārstēšanas periodiem ievērojot 2 nedēļu ilgu zāļu attīrīšanās periodu. Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pret laiku koriģētā FEV₁ AUC_{0-12h} izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli un minimālā FEV₁ vērtība 24 stundu periodā 28. dienā.

Ietekme uz plaušu funkciju

Kopumā tika randomizēti 366 pacienti. BDP/FF/G inhalācijas pulvera līdzvērtība BDP/FF/G šķīdumam zem spiediena tika pierādīta abiem primārajiem mērķa kritērijiem – koriģētās vidējās atšķirības ticamības intervāla zemākā robeža pārsniedza līdzvērtības sliekšņa vērtību -50 ml: koriģētā vidējā atšķirība (95% TI) bija -20 ml (-35; -6) FEV₁ AUC_{0-12h} vērtībai un 3 ml (-15; 20) minimālajam FEV₁ 24 stundu periodā 28. dienā.

BDP/FF/G inhalācijas pulveris un šķīdums inhalācijām zem spiediena ievērojami uzlaboja FEV₁ AUC_{0-12h} attiecīgi par 85 ml (95% TI: 70; 99) un 105 ml (95% TI: 90; 120) ($p < 0,001$ abos gadījumos) salīdzinājumā ar inhalācijas šķīdumu zem spiediena ar fiksētu beklometazona dipropionāta un formoterola devu kombināciju.

Ielpas plūsma

Tika veikts atklāts placebo pētījums, lai pārliecinātos, ka ielpas plūsmu inhalatorā neietekmē pacienta vecums, slimība un slimības smaguma pakāpe un ka aktīvo vielu aktivācija un nokļūšana plaušās no ierīces iespējama visiem pacientiem. Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālais īpatsvars katrā vecuma un slimības apakšgrupā, kas spēja aktivizēt inhalatoru. Pētījumā piedalījās astoņdesmit deviņi pacienti vecumā no 5 līdz 84 gadiem, ieskaitot pacientus ar vidēji smagu un smagu astmu (FEV₁ attiecīgi $> 60\%$ un $\leq 60\%$ no paredzamās normas) un pacientus ar vidēji smagu un smagu HOPS (FEV₁ attiecīgi $\geq 50\%$ un $< 50\%$ no paredzamās normas). Visi pacienti neatkarīgi no vecuma, slimības un slimības smaguma pakāpes spēja radīt pietiekamu ielpas plūsmu inhalatora aktivizēšanai. Vēl vienā atklātā placebo pētījumā pacienti ar vieglu līdz smagu HOPS spēja efektīvi aktivizēt un lietot inhalatoru neatkarīgi no funkcionālo spēju ierobežojumiem.

Trimbow šķīdums zem spiediena

Trimbow šķīduma zem spiediena attīstības programma HOPS slimniekiem tika veikta ar BDP/FF/G 87/5/9 un ietvēra divus aktīvi kontrolētus pētījumus 52 nedēļu garumā. TRILOGY pētījumā BDP/FF/G salīdzināja ar fiksētu beklometazona dipropionāta un formoterola 100/6 mikrogramu kombināciju, lietojot divas inhalācijas divas reizes dienā (1 368 randomizēti pacienti). TRINITY pētījumā BDP/FF/G salīdzināja ar tiotropiju 18 mikrogramu inhalācijas pulveri cietā kapsulā, lietojot vienu inhalāciju vienu reizi dienā; turklāt iedarbību salīdzināja ar brīvi sagatavotu trīskāršu kombināciju, kurā ietilpa fiksēta beklometazona dipropionāta un formoterola 100/6 mikrogramu kombinācija (kas atbilst 84,6/5,0 mikrogramu ievadītajai devai), ko lietoja pa divām inhalācijām divas reizes dienā, un tiotropiju 18 mikrogramu inhalācijas pulveris cietā kapsulā, ko lietoja pa vienai inhalācijai vienu reizi dienā (2 691 randomizēti pacienti). Pētījums TRIBUTE salīdzināja BDP/FF/G ar fiksētu kombināciju, kas sastāvēja no indakaterola/glikopironija 85/43 mikrogramu inhalācijas pulvera kombinācijas, cietās kapsulas, vienas inhalācijas vienu reizi dienā (1 532 randomizēti pacienti).

HOPS paasinājumu samazināšana

Salīdzinot ar fiksētu beklometazona dipropionāta un formoterola devu kombināciju, BDP/FF/G samazināja vidēji smagu/smagu paasinājumu biežumu 52 nedēļu periodā par 23% (biežums: 0,41 salīdzinājumā ar 0,53 gadījumiem uz pacientu/gadā; $p = 0,005$), par 20%, salīdzinot ar tiotropiju (biežums: 0,46 salīdzinājumā ar 0,57 gadījumiem uz pacientu/gadā; $p = 0,003$) un par 15%, salīdzinot ar fiksēto indakaterola un glikopironija kombināciju (biežums: 0,50 salīdzinājumā ar 0,59 gadījumiem uz pacientu/gadā; $p = 0,043$). Salīdzinot BDP/FF/G ar brīvi sagatavotu trīskāršo kombināciju, kas sastāvēja no beklometazona dipropionāta un formoterola fiksētas kombinācijas plus tiotropija, netika novērotas atšķirības (vidēji smagu/smagu paasinājumu biežums: 0,46 salīdzinājumā ar 0,45 gadījumiem uz pacientu/gadā).

Ietekme uz plaušu funkciju

Salīdzinot ar fiksēto beklometazona dipropionāta un formoterola kombināciju, BDP/FF/G pēc 28 dienām uzlaboja pirms zāļu devas mērīto FEV₁ par 71 ml, pēc 26 ārstēšanas nedēļām – par 81 ml, bet pēc 52 ārstēšanas nedēļām – par 63 ml. Salīdzinot ar tiotropiju, BDP/FF/G pēc 26 ārstēšanas nedēļām uzlaboja pirms zāļu devas mērīto FEV₁ par 51 ml, bet pēc 52 ārstēšanas nedēļām – par 61 ml. Tā bija statistiski nozīmīga uzlabošanās ($p < 0,001$). Salīdzinot ar fiksēto indakaterola un glikopironija

kombināciju, BDP/FF/G pēc 52 ārstēšanas nedēļām uzlaboja pirms zāļu devas mērīto FEV₁ par 22 ml ($p=0,018$). Līdzīgi uzlabojumi, lai arī tie nav statistiski nozīmīgi, tika novēroti 26. un 52. nedēļā. Salīdzinot BDP/FF/G ar brīvi sagatavoto trīskāršo kombināciju, kas sastāvēja no beklometazona dipropionāta un formoterola fiksētas kombinācijas plus tiotropija, netika novērotas atšķirības (pirms zāļu devas mērītā FEV₁ atšķirība par 3 ml pēc 52 ārstēšanas nedēļām).

Ar simptomiem saistītie iznākumi

BDP/FF/G statistiski nozīmīgi uzrādīja pārākumu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanā (pēc Sv. Džordža slimnīcas Elpošanas vērtējuma anketas (*Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ) kopējā punktu skaita), salīdzinot ar fiksēto beklometazona dipropionāta un formoterola kombināciju, tiotropiju un fiksētu indakaterola un glikopironija kombināciju.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Trimbow visās pediatriskās populācijas HOPS apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Trimbow – fiksēta kombinācija

Beklometazona dipropionāta (un tā aktīvā metabolīta beklometazona 17-monopropionāta), formoterola un glikopironija bromīda farmakokinētika ir pētīta farmakokinētikas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem, kurā salīdzināja Trimbow inhalācijas pulveri ar šķīdumu zem spiediena, abos gadījumos izmantojot beklometazona dipropionāta, formoterola fumarāta un glikopironija bromīda devu 100/6/12,5 µg/inhalācijā (8 inhalācijas atbilst kopējai devai 800/48/100 µg). Relatīvā kopējā sistēmiskā iedarbība tika vērtēta bez aktivētās ogles lietošanas, lai noteiktu aktīvās vielas uzsūkšanos plaušās un kuņģa-zarnu traktā, bet relatīvā biopieejamība plaušās tika vērtēta, izmantojot aktivētās ogles lietošanu, lai izslēgtu aktīvās vielas uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā.

Beklometazona dipropionāts strauji uzsūcās un sasniedza maksimālo koncentrāciju plazmā 10 minūtes pēc devas lietošanas, gan lietojot Trimbow inhalācijas pulveri, gan inhalācijas šķīdumu zem spiediena. Pēc inhalācijas pulvera lietošanas palielinājās kopējā sistēmiskā iedarbība ($C_{\max}$ palielinājās 1,2 reizes un AUC_{0-t} palielinājās 2,4 reizes) un biopieejamība plaušās ($C_{\max}$ palielinājās 1,3 reizes un AUC_{0-t} palielinājās 2,5 reizes), salīdzinot ar iedarbību pēc šķīduma zem spiediena lietošanas. Beklometazona 17-monopropionāts veidojās strauji un sasniedza maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 15-30 minūtes pēc zāļu lietošanas. Pēc inhalācijas pulvera lietošanas novēroja nelielu kopējās sistēmiskās iedarbības samazināšanos salīdzinājumā ar iedarbību pēc šķīduma zem spiediena lietošanas (-17% $C_{\max}$ un -16% AUC_{0-t}), savukārt biopieejamība plaušās bija vienāda atbilstoši AUC_{0-t} rādītājam, bet nedaudz mazāka atbilstoši $C_{\max}$ rādītājam (-13%).

Formoterols strauji uzsūcās un sasniedza maksimālo koncentrāciju plazmā 10 minūtes pēc devas lietošanas, gan lietojot inhalācijas pulveri, gan inhalācijas šķīdumu zem spiediena. Pēc inhalācijas pulvera lietošanas palielinājās kopējā sistēmiskā iedarbība ($C_{\max}$ palielinājās 1,6 reizes un AUC_{0-t} palielinājās 1,2 reizes) un biopieejamība plaušās ($C_{\max}$ palielinājās 1,8 reizes un AUC_{0-t} palielinājās 1,9 reizes), salīdzinot ar iedarbību pēc šķīduma zem spiediena lietošanas.

Glikopironija bromīda farmakokinētiskajam profilam bija raksturīga strauja uzsūkšanās, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 10 minūtes pēc devas lietošanas, gan lietojot inhalācijas pulveri, gan inhalācijas šķīdumu zem spiediena. Salīdzinot inhalācijas pulveri ar šķīdumu zem spiediena, kopējā sistēmiskā iedarbība neatšķīrās, bet maksimālā koncentrācija pēc inhalācijas pulvera lietošanas bija 2,2 reizes lielāka. Biopieejamība plaušās bija lielāka pēc inhalācijas pulvera lietošanas – $C_{\max}$ palielinājās 2,9 reizes un AUC_{0-t} palielinājās 1,2 reizes.

Nieru darbības traucējumu ietekme

Pacienti ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem nenovēroja ietekmi uz beklometazona dipropionāta, tā metabolīta beklometazona 17-monopropionāta un formoterola sistēmisko iedarbību (AUC_{0-t}). Glikopironija gadījumā ietekme pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem netika novērota. Tomēr pacientiem ar smagiem nieru darbības

traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums mazāks par 30 ml/min/1,73 m²) novēroja kopējās sistēmiskās iedarbības palielināšanos līdz pat 2,5 reizēm, ko nosaka ievērojami mazāks urīnā izdalītais glikopironija daudzums (glikopironija nieru klīrensa samazināšanās par apmēram 90%). Simulācija ar farmakokinētikas modeli liecināja, ka pat galēju kovarianšu vērtību gadījumā (ķermeņa masa mazāka par 40 kg un vienlaikus glomerulārās filtrācijas ātrums mazāks par 27 ml/min/1,73 m²) Trimbrow aktīvo vielu iedarbība saglabājas apmēram 2,5 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību tipiskam pacientam ar mediānām kovarianšu vērtībām.

Beklometazona dipropionāts

Beklometazona dipropionāts ir priekšzāles ar vāju saistīšanās afinitāti pie glikokortikoīdu receptoriem, kas tiek hidrolizēts ar esterāzes enzīmu palīdzību un pārveidots aktīvajā metabolītā – beklometazona-17-monopropionātā, kam piemīt spēcīgāka lokāla pretiekaisuma aktivitāte salīdzinājumā ar priekšzālēm - beklometazona dipropionātu.

Uzsūkšanās, izkliede un biotransformācija

Pēc inhalācijas beklometazona dipropionāts ātri tiek absorbēts caur plaušām. Pirms uzsūkšanās notiek plaša tā pārveidošanās beklometazona-17-monopropionātā ar esterāzes enzīmu, kas ir atrodami lielākajā daļā audu, starpniecību. Aktīvā metabolīta sistēmiskā pieejamība veidojas no uzsūkšanās plaušās (36%) un kuņģa-zarnu traktā, ja zāles tiek norītas. Norīta beklometazona dipropionāta biopieejamība ir niecīga, taču presistēmiskā pārveidošana par beklometazona-17-monopropionātu izraisa 41% devas uzsūkšanos aktīvā metabolīta veidā.

Palielinot inhalējamo devu, pastāv aptuveni lineāra sistēmiskās iedarbības palielināšanās.

Absolūtā biopieejamība pēc inhalācijas ir attiecīgi apmēram 2% un 62% no sākotnējās neizmainītā beklometazona dipropionāta un beklometazona-17-monopropionāta devas.

Pēc intravenozas ievadīšanas beklometazona dipropionāta un tā aktīvā metabolīta izkliedei raksturīgs augsts plazmas klīrenss (attiecīgi 150 un 120 l/stundā) ar mazu beklometazona dipropionāta izklijes tilpumu (20 l) līdzsvara koncentrācijā un lielāku tā aktīvā metabolīta izklijes audos (424 l).

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir vidēji izteikta.

Eliminācija

Beklometazona dipropionāts, galvenokārt, tiek izvadīts polāru metabolītu veidā, lielākoties ar izkārņojumiem. Beklometazona dipropionāta un tā metabolītu izdalīšanās caur nierēm ir niecīga. Terminālais eliminācijas pusperiods beklometazona dipropionātam un beklometazona-17-monopropionātam ir attiecīgi 0,5 stundas un 2,7 stundas.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Beklometazona dipropionāta farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tomēr, tā kā beklometazona dipropionāts tiek ļoti ātri metabolizēts ar esterāzes enzīmu starpniecību zarnu šķidrumā, serumā, plaušās un aknās, izveidojot polārākus produktus – beklometazona-21-monopropionātu, beklometazona-17-monopropionātu un beklometazonu, nav sagaidāms, ka aknu darbības traucējumi varētu izmainīt beklometazona dipropionāta farmakokinētiku un drošuma profilu.

Formoterols

Uzsūkšanās un izkliede

Pēc inhalācijas formoterols uzsūcas gan plaušās, gan kuņģa-zarnu traktā. Inhalētās devas daļa, kas tiek norīta pēc dozētās inhalācijas devas, var svārstīties no 60% līdz 90%. Vismaz 65% no norītās devas uzsūcas kuņģa-zarnu traktā. Neizmainītas aktīvās vielas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5 līdz 1 stundas laikā pēc iekšķīgas lietošanas. Formoterola saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir 61–64%, turklāt 34% saistās ar albumīnu. Terapeitisko devu robežās zāļu koncentrācijai nevēroja saistīšanās piesātinājumu. Eliminācijas pusperiods pēc iekšķīgas lietošanas ir 2-3 stundas. Pēc 12 līdz 96 mikrogramu formoterola inhalācijas formoterola uzsūkšanās ir lineāra.

Biotransformācija

Formoterolam ir raksturīga plaša metabolizēšanās, un galvenais metabolisma ceļš ietver tiešu konjugāciju pie fenola hidroksilgrupas. Glikuronskābes konjugāts ir neaktīvs. Otrs nozīmīgākais

metabolizēšanās ceļš ietver O-demetilāciju, kam seko konjugācija pie fenola 2'-hidroksilgrupas. Formoterola O-demetilācijā ir iesaistīti citohroma P450 izoenzīmi CYP2D6, CYP2C19 un CYP2C9. Aknas uzskata par primāro metabolisma vietu. Terapeitiski nozīmīgā koncentrācijā formoterols nenomāc CYP450 enzīmu darbību.

Eliminācija

Pēc vienas sausā pulvera inhalācijas 12 līdz 96 mikrogramu robežās formoterola kopējā izdalīšanās ar urīnu palielinājās lineāri. Vidēji 8% un 25% no devas izdalījās attiecīgi neizmainīta formoterola un kopējā formoterola veidā. Pamatojoties uz koncentrāciju plazmā 12 veseliem brīvprātīgajiem pēc vienas 120 mikrogramu devas inhalācijas, vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 10 stundas. (R,R)- un (S,S)-enantiomēri veidoja attiecīgi apmēram 40% un 60% no urīnā izdalītā neizmainīto aktīvo vielu daudzuma. Pētīto devu intervālā divu enantiomēru relatīvais īpatsvars saglabājās nemainīgs un nebija pierādījumu par relatīvi lielāku viena enantiomēra uzkrāšanos pēc atkārtotas zāļu lietošanas. Pēc iekšķīgas lietošanas (40 līdz 80 mikrogramu devā) veseliem brīvprātīgajiem 6% līdz 10% no devas izdalījās urīnā neizmainītas aktīvās vielas veidā; līdz pat 8% no devas izdalījās glikuronīda veidā. Kopumā 67% no iekšķīgi lietotās formoterola devas izdalījās ar urīnu (galvenokārt metabolītu veidā) un atlikušais daudzums izdalījās ar izkārnījumiem. Formoterola nieru klīrenss ir 150 ml/min.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Formoterola farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem; tomēr, tā kā formoterola eliminācija notiek galvenokārt aknu metabolisma ceļā, pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem sagaidāma pastiprināta iedarbība.

Glikopironijs

Uzsūkšanās un izkļiede

Glikopironijam ir četrreizvietotā amonija struktūra, kas ierobežo tā pārvietošanos caur bioloģiskām membrānām un izraisa lēnu, mainīgu un nepilnīgu uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā. Pēc glikopironija inhalācijas tā biopieejamība plaušās bija 10,5% (ar aktivētās ogles uzņemšanu), bet absolūtā biopieejamība bija 12,8% (bez aktivētās ogles uzņemšanas), kas apstiprina ierobežoto uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā un liecina, ka vairāk kā 80% no glikopironija sistēmiskās iedarbības nosaka uzsūkšanās plaušās. HOPS slimniekiem pēc atkārtotām inhalācijām divas reizes dienā no 12,5 līdz 50 mikrogramiem ar dozētu inhalatoru zem spiediena novēroja lineāru glikopironija farmakokinētiku ar nelielu sistēmisko akumulāciju līdzsvara koncentrācijā (vidējais akumulācijas koeficients 2,2-2,5). Pēc glikopironija inhalācijas šķietamais izkļiedes tilpums (V_z) bija lielāks salīdzinājumā ar šo rādītāju pēc intravenozas infūzijas (6 420 l pret 323 l), kas liecina par lēnāku elimināciju pēc inhalācijas.

Biotransformācija

Glikopironija metabolisma tips *in vitro* (cilvēkiem, suņiem, žurkām, pelēm un trušiem aknu mikrosomās un hepatocītos) bija līdzīgs starp dažādām sugām, un galvenā metabolisma reakcija bija hidroksilēšanās fenilgredzenā vai ciklopentilgredzenā. CYP2D6 bija vienīgais enzīms ar nozīmīgu lomu glikopironija metabolismā.

Eliminācija

Vidējais glikopironija eliminācijas pusperiods veseliem brīvprātīgajiem pēc intravenozas injekcijas bija apmēram 6 stundas, bet HOPS slimniekiem pēc inhalācijas līdzsvara koncentrācijā tas svārstījās no 5 līdz 12 stundām. Pēc vienas intravenozas glikopironija injekcijas 40% no devas izdalījās urīnā 24 stundu laikā. HOPS slimniekiem, kuri lietoja atkārtotas glikopironija inhalācijas divas reizes dienā, urīnā izdalītā devas daļa līdzsvara koncentrācijā svārstījās no 13,0% līdz 14,5%. Vidējais nieru klīrenss bija līdzīgs pārbaudīto devu intervālā un pēc vienas un atkārtotām inhalācijām (intervāls: 281-396 ml/min).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Farmakoloģiskais drošums

Inhalāciju pētījumā, kurā ar telemetrijas palīdzību pētīja suņus, svarīga Trimbow akūtās iedarbības mērķorgānu sistēma bija sirds un asinsvadu sistēma (pie lielākām devām tika novērota sirdsdarbības paātrināšanās, asinsspiediena pazemināšanās un izmaiņas EKG), - šī iedarbība, iespējams, galvenokārt, bija saistīta ar formoterola bēta-2 adrenergisko aktivitāti un glikopironija muskarīna receptoru antagonista aktivitāti. Netika atrasti nekādi pierādījumi par nevēlamu iedarbību attiecībā uz trīs sastāvdaļu kombināciju, salīdzinot ar katras sastāvdaļas lietošanu atsevišķi.

Atkārtotu devu toksicitāte

Trimbow atkārtotu devu inhalāciju pētījumos ar žurkām un suņiem, kas ilga līdz 13 nedēļām, galvenās novērotās izmaiņas bija saistībā ar iedarbību uz imūno sistēmu (iespējams, saistībā ar beklometazona dipropionāta un tā aktīvā metabolīta beklometazona-17-monopropionāta sistēmisko kortikosteroīdo iedarbību) un iedarbību uz sirds un asinsvadu sistēmu (iespējams, saistībā ar formoterola bēta-2 adrenergisko aktivitāti un glikopironija muskarīna receptoru antagonista aktivitāti). Toksikoloģiskais profils trīs sastāvdaļu kombinācijai saskanēja ar toksikoloģisko profilu katrai aktīvajai sastāvdaļai atsevišķi, tas neuzrādīja būtisku toksicitātes palielināšanos un netika arī konstatētas negaidītas atrades.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

Beklometazona dipropionātam/beklometazona 17-monopropionātam atzina toksisku ietekmi uz reproduktivitāti žurkām, kas izpaudās kā mazāks apaugļošanās biežums, zemāks fertilitātes koeficients, sliktāki agrīnās embrionālās attīstības rādītāji (pēcimplantācijas zaudējums), aizkavēta osifikācija un biežāka viscerālo pārmaiņu sastopamība; savukārt bēta-2 formoterola adrenergiskai aktivitātei raksturīgā tokolītiskā un muskarīna receptoru antagonista iedarbība un glikopironija muskarīna receptoru antagonista aktivitāte ietekmēja žurkas vēlīnajā gestācijas fāzē un/vai agrīnajā laktācijas fāzē, kas izraisīja pēcnācēju zaudējumus.

Genotoksicitāte

Trimbow genotoksicitāte nav pētīta, tomēr standarta testos ir noteikts, ka katrai aktīvajai sastāvdaļai atsevišķi genotoksiska iedarbība nepiemīt.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar Trimbow nav veikti. Tomēr 104 nedēļu ilgs pētījums ar žurkām, kurā novērtēja inhalāciju kancerogenitāti, un 26 nedēļu ilgs zāļu perorālas lietošanas kancerogenitātes pētījums ar transgēnām Tg-rasH2 pelēm nepierādīja glikopironija bromīda kancerogenitātes potenciālu un publicētie dati no ilgtermiņa pētījumiem ar žurkām, kurām lietoja beklometazona dipropionātu un formoterola fumarātu, nenorādīja uz klīniski nozīmīgu kancerogenitātes potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts (var saturēt piena olbaltumvielas)
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

21 mēnesis.

Pēc pirmās maisiņa atvēršanas zāles jāizlieto 6 nedēļu laikā un jāuzglabā sausā vietā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt inhalatoru oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma, un izņemt no maisiņa tikai tieši pirms pirmās lietošanas.

Uzglabāšanas nosacījumus zāļu lietošanas laikā skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Inhalators ir balts inhalators ar pelēku iemutņa vāciņu un inhalācijas devu skaitītāju. Tas sastāv no karkasa, ko veido pamatnes korpus ar lodziņu, kurā redzams atlikušo inhalāciju skaits, un integrēta vāciņa. Pēc vāciņa, kas kontrolē arī devu skaitītāja mehānisma darbību, atvēršanas ir redzams iemutnis, caur kuru tiek inhalētas zāles.

Pamatnes korpus un iemutnis ir izgatavoti no akrilnitrila butadiēna stirola, un vāciņš ir izgatavots no polipropilēna.

Inhalators ir iepakots termiski valcētā poliamīda/alumīnija/polietilēna (PA/Al/PE) vai polietilēntereftalāta/alumīnija/polietilēna (PET/Al/PE) maisiņā.

Iepakojuma lielumi:

Iepakojums ar 1 inhalatoru, kas satur 120 inhalāciju devas

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 240 inhalāciju devas (2 inhalatori ar 120 inhalāciju devām katrā).

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 360 inhalāciju devas (3 inhalatori ar 120 inhalāciju devām katrā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1208/010

EU/1/17/1208/011

EU/1/17/1208/012

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 17. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 24. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE ATSEVIŠĶAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trimbow 87/5/9 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums
beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra piegādātā deva satur 87 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 9 mikrogramus glikopironija.

Katra dozētā deva (deva, kas izdalās caur vārstu) satur 100 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 10 mikrogramus glikopironija.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens etilspirts, sāļsskābe, nesējviela: norflurāns.

Satur fluorētās siltumnīcefekta gāzes.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums.

1 flakons zem spiediena ar **60 izsmidzināmām devām**

1 flakons zem spiediena ar **120 izsmidzināmām devām**

1 flakons zem spiediena ar **180 izsmidzināmām devām**

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Flakons zem spiediena ar 60 izsmidzināmām devām:

Pēc izsniegšanas:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 2 mēnešiem.

Flakons zem spiediena ar 120 un 180 izsmidzināmām devām:

Pēc izsniegšanas:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 4 mēnešiem.

Izsniegšanas datums

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50°C.

Flakonu zem spiediena nedrīkst pārdurt.

Pirms izsniegšanas:

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1208/001

EU/1/17/1208/002

EU/1/17/1208/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trimbow 87/5/9 µg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (tostarp Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trimbow 87/5/9 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums
beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra piegādātā deva satur 87 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 9 mikrogramus glikopironija.

Katra dozētā deva (deva, kas izdalās caur vārstu) satur 100 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 10 mikrogramus glikopironija.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens etilspirts, sāļsskābe, nesējviela: norflurāns.

Satur fluorētās siltumnīcefekta gāzes.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums.

Vairāku kastīšu iepakojums: **240 izsmidzināmās devas** (2 flakoni zem spiediena ar 120 izsmidzināmām devām katrā)

Vairāku kastīšu iepakojums: **360 izsmidzināmās devas** (3 flakoni zem spiediena ar 120 izsmidzināmām devām katrā)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc izsniegšanas:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 4 mēnešiem.

Izsniegšanas datums

Uz katra individuālā iepakojuma norādiet arī datumu, kad zāles izsniegtas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50°C.

Flakonu zem spiediena nedrīkst pārdurt.

Pirms izsniegšanas:

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Trimbow 87/5/9 µg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TIEŠAIS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (NESATUR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trimbow 87/5/9 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums
beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra piegādātā deva satur 87 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 9 mikrogramus glikopironija.

Katra dozētā deva (deva, kas izdalās caur vārstu) satur 100 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 10 mikrogramus glikopironija.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens etilspirts, sāļsskābe, nesējviela: norflurāns.

Satur fluorētās siltumnīcefekta gāzes.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums

1 flakons zem spiediena ar **120 izsmidzināmām devām**.

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc izsniegšanas:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 4 mēnešiem.

Izsniegšanas datums**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasaldēt.

Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50°C.

Flakonu zem spiediena nedrīkst pārdurt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Trimbow 87/5/9 µg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ALUMĪNIJA FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Trimbow 87/5/9 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena
beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium

Inhalācijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

60 izsmidzināmas devas
120 izsmidzināmas devas
180 izsmidzināmas devas

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PLASTMASAS IZSMIDZINĀTĀJS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Trimbow 87/5/9 µg

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE ATSEVIŠĶAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trimbow 172/5/9 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums
beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra piegādātā deva satur 172 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 9 mikrogramus glikopironija.

Katra dozētā deva (deva, kas izdalās caur vārstu) satur 200 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 10 mikrogramus glikopironija.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens etilspirts, sāļsskābe, nesējviela: norflurāns.

Satur fluorētās siltumnīcefekta gāzes.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums.

1 flakons zem spiediena ar **60 izsmidzināmām devām**

1 flakons zem spiediena ar **120 izsmidzināmām devām**

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Flakons zem spiediena ar 60 izsmidzināmām devām:

Pēc izsniegšanas:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 2 mēnešiem.

Flakons zem spiediena ar 120 izsmidzināmām devām:

Pēc izsniegšanas:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 3 mēnešiem.

Izsniegšanas datums

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50°C.

Flakonu zem spiediena nedrīkst pārdurt.

Pirms izsniegšanas:

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1208/006

EU/1/17/1208/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trimbow 172/5/9 µg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (tostarp Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trimbow 172/5/9 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums
beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra piegādātā deva satur 172 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 9 mikrogramus glikopironija.

Katra dozētā deva (deva, kas izdalās caur vārstu) satur 200 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 10 mikrogramus glikopironija.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens etilspirts, sāļsskābe, nesējviela: norflurāns.

Satur fluorētās siltumnīcefekta gāzes.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums.

Vairāku kastīšu iepakojums: **240 izsmidzināmās devas** (2 flakoni zem spiediena ar 120 izsmidzināmām devām katrā)

Vairāku kastīšu iepakojums: **360 izsmidzināmās devas** (3 flakoni zem spiediena ar 120 izsmidzināmām devām katrā)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Uz katra individuālā iepakojuma norādiet datumu, kad pirmo reizi lietojāt zāles.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50°C.

Flakonu zem spiediena nedrīkst pārdurt.

Pirms un pēc izsniegšanas:

Uzglabāt ledusskapī.

Pirms lietošanas izņemiet vienu inhalatoru no ledusskapja uz dažām minūtēm, lai ļautu šķīdumam sasilt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1208/008

EU/1/17/1208/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Trimbow 172/5/9 µg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TIEŠAIS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (NESATUR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trimbow 172/5/9 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums
beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra piegādātā deva satur 172 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 9 mikrogramus glikopironija.

Katra dozētā deva (deva, kas izdalās caur vārstu) satur 200 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 10 mikrogramus glikopironija.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: bezūdens etilspirts, sāļsskābe, nesējviela: norflurāns.

Satur fluorētās siltumnīcefekta gāzes.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums

1 flakons zem spiediena ar **120 izsmidzināmām devām**.

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās lietošanas:

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 3 mēnešiem.

Pirmās lietošanas datums**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasaldēt.

Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50°C.

Flakonu zem spiediena nedrīkst pārdurt.

Pirms lietošanas: izņemiet inhalatoru no ledusskapja uz dažām minūtēm, lai ļautu šķīdumam sasilt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1208/008

EU/1/17/1208/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Trimbow 172/5/9 µg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ALUMĪNIJA FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Trimbow 172/5/9 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena
beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium

Inhalācijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

60 izsmidzināmas devas
120 izsmidzināmas devas

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PLASTMASAS IZSMIDZINĀTĀJS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Trimbow 172/5/9 µg

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

4. SĒRIJAS NUMURS

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE ATSEVIŠĶAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trimbow 88/5/9 mikrogrami inhalācijas pulveris
beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra piegādātā deva satur 88 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 9 mikrogramus glikopironija.

Katra dozētā deva satur 100 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 10 mikrogramus glikopironija.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktozes monohidrāts un magnija stearāts.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris

1 NEXThaler inhalators, kas satur **120 inhalāciju devas**.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās maisiņa atvēršanas zāles jāizlieto 6 nedēļu laikā un jāuzglabā sausā vietā.

Pacientam: uz etiķetes uzrakstiet maisiņa pirmās atvēršanas datumu un pielīmējiet šo etiķeti inhalatora apakšā.

[Vieta pielīmējamai etiķetei, kurā redzams šāds teksts:]

Trimbow 88/5/9 Maisiņa atvēršanas datums: .././..

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt inhalatoru oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma, un izņemt no maisiņa tikai tieši pirms pirmās lietošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1208/010 (1 inhalators ar 120 inhalāciju devām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trimbow 88/5/9 µg inhalācijas pulveris

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (tostarp Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trimbow 88/5/9 mikrogrami inhalācijas pulveris
beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra piegādātā deva satur 88 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 9 mikrogramus glikopironija.

Katra dozētā deva satur 100 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 10 mikrogramus glikopironija.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktozes monohidrāts un magnija stearāts.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris

Vairāku kastīšu iepakojums: **240 inhalāciju devas** (2 NEXThaler inhalatori ar 120 inhalāciju devām katrā).

Vairāku kastīšu iepakojums: **360 inhalāciju devas** (3 NEXThaler inhalatori ar 120 inhalāciju devām katrā).

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās maisiņa atvēršanas zāles jāizlieto 6 nedēļu laikā un jāuzglabā sausā vietā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt inhalatoru oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma, un izņemt no maisiņa tikai tieši pirms pirmās lietošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1208/011 (2 inhalatori ar 120 inhalāciju devām katrā)
EU/1/17/1208/012 (3 inhalatori ar 120 inhalāciju devām katrā)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Trimbow 88/5/9 µg inhalācijas pulveris

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TIEŠAIS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS (NESATUR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trimbow 88/5/9 mikrogrami inhalācijas pulveris
beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra piegādātā deva satur 88 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 9 mikrogramus glikopironija.

Katra dozētā deva satur 100 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 10 mikrogramus glikopironija.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktozes monohidrāts un magnija stearāts.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris

1 NEXThaler inhalators, kas satur **120 inhalāciju devas**.

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās maisiņa atvēršanas zāles jāizlieto 6 nedēļu laikā un jāuzglabā sausā vietā.

Pacientam: uz etiķetes uzrakstiet maisiņa pirmās atvēršanas datumu un pielīmējiet šo etiķeti inhalatora apakšā.

[Vieta pielīmējamai etiķetei, kurā redzams šāds teksts:]

Trimbow 88/5/9 Maisiņa atvēršanas datums: .././..

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt inhalatoru oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma, un izņemt no maisiņa tikai tieši pirms pirmās lietošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1208/011 (2 inhalatori ar 120 inhalāciju devām katrā)
EU/1/17/1208/012 (3 inhalatori ar 120 inhalāciju devām katrā)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trimbow 88/5/9 µg inhalācijas pulveris

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

MAISIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trimbow 88/5/9 mikrogrami inhalācijas pulveris
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktozes monohidrāts un magnija stearāts.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris

1 NEXThaler inhalators, kas satur **120 inhalāciju devas**.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalācijām.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās maisiņa atvēršanas zāles jāizlieto 6 nedēļu laikā un jāuzglabā sausā vietā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt inhalatoru oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma, un izņemt no maišņa tikai tieši pirms pirmās lietošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA INHALATORS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Trimbow 88/5/9 mikrogrami inhalācijas pulveris
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Inhalācijām

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

120 inhalāciju devas

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Trimbow 87 mikrogrami/5 mikrogrami/9 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums

beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Trimbow un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Trimbow lietošanas
3. Kā lietot Trimbow
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trimbow
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Trimbow un kādam nolūkam to lieto

Trimbow ir zāles, kas palīdz elpošanai un satur trīs aktīvās vielas:

- beklometazona dipropionātu;
- formoterola fumarāta dihidrātu un
- glikopironiju.

Beklometazona dipropionāts pieder zāļu grupai, ko sauc par kortikosteroīdiem, kuru nolūks ir samazināt tūsku un kairinājumu plaušās.

Formoterols un glikopironijs ir zāles, ko sauc par ilgstošas darbības bronhodilatoriem. Tās darbojas dažādos veidos, lai atslābinātu Jūsu elpceļu muskulatūru, tādējādi paplašinot elpceļus un atvieglot Jūsu elpošanu.

Regulāra ārstēšana ar šīm trim aktīvajām vielām palīdz mazināt un novērst tāds simptomus kā elpas trūkums, sēkšana un klepus pieaugušiem pacientiem ar obstruktīvu plaušu slimību.

Trimbow lieto šādu slimību regulārai ārstēšanai:

- hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) pieaugušajiem;
- astma pieaugušajiem.

Trimbow var mazināt HOPS un astmas simptomu saasināšanos.

HOPS ir nopietna, ilgtermiņa slimība, kurai raksturīga elpceļu blokāde un plaušu alveolu bojājumi, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu.

Astma ir nopietna, ilgtermiņa slimība, kuras gadījumā muskuļi, kas apņem elpceļus, kļūst ciešāki (bronhu sašaurināšanās) un pietūkst, un tiek kairināti (iekaisums). Simptomi parādās un pāriet un ietver elpas trūkumu, sēkšanu, spiedienu krūškurvī un klepu.

Jums ir jālieto Trimbow katru dienu, nevis tikai elpošanas traucējumu vai citu astmas simptomu gadījumā. Tas nodrošinās pienācīgu astmas kontroli. Nelietojiet šīs zāles pēkšņa elpas trūkuma vai sēkšanas lēkmes ārstēšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Trimbow lietošanas

Nelietojiet Trimbow šādos gadījumos

Ja Jums ir alerģija pret beklometazona dipropionātu, formoterola fumarāta dihidrātu un/vai glikopironiju vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Trimbow lieto obstruktīvas plaušu slimības balstterapijai. Nelietojiet šīs zāles pēkšņas elpas trūkuma vai sēkšanas lēkmes ārstēšanai.

Ja elpošana pasliktinās

Ja drīz pēc zāļu inhalācijas Jums pastiprinās elpas trūkums vai sēkšana (elpošana ar svilpjošu skaņu), pārtrauciet Trimbow inhalatora lietošanu un izmantojiet savu tūlītējas darbības „atvieglājošo” inhalatoru. Nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts izvērtēs Jūsu simptomus un, ja nepieciešams, ieteiks citu ārstēšanu.

Skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”.

Ja plaušu slimība pasliktinās

Ja simptomi pasliktinās vai tos ir grūtāk kontrolēt (piemēram, ja biežāk izmantojat atsevišķu „atvieglājošo” inhalatoru) vai Jūsu „atvieglājošs” inhalators neuzlabo simptomus, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Iespējams, plaušu slimības gaita pasliktinās un ārsts nozīmēs Jums citu ārstēšanu.

Pirms Trimbow lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir jebkāda sirds slimība, piemēram, stenokardija (sāpes sirds apvidū, sāpes krūškurvī), nesena sirdslēkme (miokarda infarkts), sirds mazspēja, sirdi apasiņojošo artēriju sašaurināšanās (koronārā sirds slimība), Jūsu sirds vārstuļu slimība vai jebkāda cita sirds patoloģija, vai arī slimība, ko sauc par hipertrofisko obstruktīvo kardiomiopātiju (saukta arī par HOKM – sirds muskuļa patoloģija);
- ja Jums ir sirds ritma traucējumi, piemēram, neregulāra sirdsdarbība, ātrs pulss vai sirdsklauves, vai ārsts Jūs ir brīdinājis par sirdsdarbības traucējumiem (EKG);
- ja Jums ir sašaurinātas artērijas (jeb arterioskleroze), ja Jums ir augsts asinsspiediens vai aneirisma (patoloģiska asinsvada sienas paplašināšanās);
- ja Jums ir pārāk aktīva vairogdziedzera darbība;
- ja Jums ir zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija). Lietojot kopā ar dažām citām zālēm plaušu ārstēšanai, piemēram, diurētiskajiem līdzekļiem (urīndzenošajām zālēm, ko lieto sirds slimību vai augsta asinsspiediena ārstēšanai), Trimbow var izraisīt izteiktu kālija līmeņa pazemināšanos asinīs. Šī iemesla dēļ ārsts var vēlēt laiku pa laikam pārbaudīt kālija līmeni Jūsu asinīs;
- ja Jums ir kāda aknu vai nieru slimība;
- ja Jums ir cukura diabēts. Lielas formoterola devas var paaugstināt Jūsu glikozes līmeni asinīs un tāpēc var būt nepieciešamas papildu asins analīzes, lai pārbaudītu cukura līmeni asinīs gan sākot šo zāļu lietošanu, gan laiku pa laikam ārstēšanas laikā;
- ja Jums ir virsnieru dziedzera audzējs (feohromocitoma);
- ja Jums ir nepieciešama anestēzija. Atkarībā no anestēzijas veida varētu būt nepieciešams pārtraukt Trimbow lietošanu vismaz 12 stundas pirms anestēzijas;

- ja Jums šobrīd vai agrāk ir ārstēta tuberkuloze (TB) vai arī Jums ir infekcija krūškurvī;
- ja Jums ir acu slimība, ko sauc par slēgtā kakta glaukomu;
- ja Jums ir urinācijas traucējumi;
- ja Jums ir mutes dobuma vai rīkles infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pastāstiet par to ārstam pirms Trimbow lietošanas. Ja Jums ir vai ir bijušas jebkādas medicīniskas problēmas vai alerģiskas reakcijas vai neesat pārliecināts, vai varat lietot Trimbow, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms inhalatora lietošanas.

Ja Jūs jau lietojat Trimbow

Ja Jūs lietojat Trimbow vai ilgāku laiku lietojat lielākas inhalējamo kortikosteroīdu devas un nokļūstat stresa situācijā (piemēram, nokļūstot slimnīcā pēc nelaimes gadījuma, nopietnas traumas dēļ vai pirms operācijas) var būt nepieciešama lielāka šo zāļu deva. Šādā situācijā ārsts var palielināt kortikosteroīdu devu, lai atvieglotu stresa situāciju, nozīmējot steroīdu tabletes vai injekcijas. Ja Jums rodas neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, sazinieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Trimbow

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas ir līdzīgas Trimbow un kuras izmanto Jūsu plaušu slimības ārstēšanai.

Dažas zāles var pastiprināt Trimbow iedarbību, un ārsts var vēlēties Jūs rūpīgi uzraudzīt, ja lietojat šīs zāles (ieskaitot dažas zāles HIV ārstēšanai: ritonavīru, kobicistatu).

Nelietojiet šīs zāles kopā ar bēta blokatoru zālēm (lieto, lai ārstētu noteiktus sirdsdarbības traucējumus, piemēram, stenokardiju vai lai pazeminātu asinsspiedienu), ja vien Jūsu ārsts nav izvēlējis bēta blokatoru, kas neietekmē Jūsu elpošanu. Bēta blokatori (ieskaitot bēta blokatoru acu pilienus) var pavājināt vai pārtraukt formoterola darbību. Savukārt citas zāles ar bēta-2-agonistu iedarbību (kas līdzīgas formoterolam) var pastiprināt formoterola darbību.

Trimbow lietošana kopā ar:

- zālēm
 - sirds ritma traucējumu ārstēšanai (hinidīns, dizopiramīds, prokaīnamīds),
 - alerģisku reakciju ārstēšanai (antihistamīna līdzekļi),
 - depresijas vai garīgo traucējumu ārstēšanai, ieskaitot monoamīnoksidāzes inhibitorus (piemēram, fenelzīns un izokarboksazīds), tricikliskos antidepresantus (piemēram, amitriptilīns un imipramīns), fenotiazīnus,
 var izraisīt pārmaiņas elektrokardiogrammā (EKG, sirds elektriskās aktivitātes pierakstā). Tās arī var palielināt sirds ritma traucējumu (kambaru aritmiju) risku;
- zālēm Parkinsona slimības ārstēšanai (levodopa), zālēm pavājinātas vairogdziedzerā aktivitātes ārstēšanai (levotiroksīns), zālēm, kas satur oksitocīnu (kas izraisa dzemdes saraušanos), un alkoholu var palielināt formoterola blakusparādību rašanos attiecībā uz sirdi;
- monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI), ieskaitot zāles ar līdzīgām īpašībām kā furazolidonam un prokarbazīnam, ko izmanto garīgo traucējumu ārstēšanai, var paaugstināt asinsspiedienu;

- zālēm sirds slimību ārstēšanai (digoksīns) var izraisīt kālija līmeņa pazemināšanos asinīs. Tas var palielināt sirds ritma traucējumu risku;
- citām zālēm obstruktīvas plaušu slimības ārstēšanai (teofilīns, aminofilīns vai kortikosteroīdi) un diurētiskajiem līdzekļiem arī var veicināt kālija līmeņa pazemināšanos asinīs;
- dažiem anestēzijas līdzekļiem var palielināt sirds ritma traucējumu risku;
- disulfirāmu, zālēm, ko lieto alkohola atkarības ārstēšanai, vai metronidazolu, antibiotisko līdzekli infekcijas ārstēšanai organismā var izraisīt blakusparādības (piemēram, sliktu dūšu, vemšanu, sāpes vēderā), jo Trimbow satur nelielu daudzumu etilspirta.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūs drīkstat lietot Trimbow grūtniecības laikā tikai tad, ja ārsts Jums to ir ieteicis. Vēlams izvairīties no Trimbow lietošanas dzemdību laikā, jo tas samazina formoterola iedarbību uz dzemdes kontrakcijām. Jūs nedrīkstat lietot Trimbow laikā, kad barojat bērnu ar krūti. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Trimbow, Jums ir jāpieņem kopā ar ārstu, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Trimbow ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Trimbow satur etilspirtu

Trimbow satur 8,856 mg alkohola (etilspirta) katrā izsmidzināmajā devā, kas ir līdzvērtīgi 17,712 mg katros divos izsmidzinājumos. Šo zāļu daudzums divos izsmidzinājumos ir līdzvērtīgi mazāk kā 1 ml vīna vai alus. Nelielais alkohola daudzums zālēs neizraisīs ievērojamu ietekmi.

3. Kā lietot Trimbow

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums ir teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir divi izsmidzinājumi no rīta un divi izsmidzinājumi vakarā.

Nelietojiet vairāk, nekā ārsts Jums ieteicis lietot.

Jums ir jālieto Trimbow katru dienu, arī tad, ja astmas simptomi Jūs netraucē.

Nelietojiet šīs zāles pēkšņa elpas trūkuma vai sēkšanas lēkmes ārstēšanai.

Ja Jums šķiet, ka zāles nav pietiekami efektīvas, pārrunājiet to ar ārstu.

Ja iepriekš ir lietots cits inhalators, kas satur beklometazona dipropionātu, vaicājiet padomu ārstam, jo Trimbow efektīvā beklometazona dipropionāta deva Jūsu obstruktīvās plaušu slimības ārstēšanai var būt mazāka kā citos inhalējamajos līdzekļos.

Lietošanas veids

Trimbow ir paredzēts inhalācijām.

Jums ir jāieelpo zāles caur muti - tādā veidā tās nokļūst tieši plaušās.

Šīs zāles atrodas flakonā zem spiediena ar plastmasas inhalatoru un iemutni.

Trimbow ir pieejams trīs flakonu lielumos:

- flakonā, kas nodrošina 60 devas;
- flakonā, kas nodrošina 120 devas;
- flakonā, kas nodrošina 180 devas.

Ja Jums ir parakstīts flakons, kas nodrošina 60 devas vai 120 devas

Inhalatora aizmugurē ir skaitītājs, kas rāda atlikušo devu skaitu. Katru reizi, kad nospiežat flakonu zem spiediena, tiek izsmidzinātas zāles un devu skaits skaitītājā samazinās par vienu. Jāparūpējas, lai inhalators nenokristu zemē, jo tā rezultātā skaitītājs var rādīt mazāku atlikušo devu skaitu.

Ja Jums ir parakstīts flakons, kas nodrošina 180 devas

Inhalatora aizmugurē ir indikators, kas rāda atlikušo devu skaitu. Katru reizi, kad nospiežat flakonu zem spiediena, tiek izsmidzinātas zāles un devu skaits indikatorā nedaudz pagriežas. Atlikušo devu skaits parādās ar 20 devu intervāliem. Jāparūpējas, lai inhalators nenokristu zemē, jo tā rezultātā indikators var rādīt mazāku atlikušo devu skaitu.

Inhalatora pārbaude

Pirms pirmās inhalatora lietošanas reizes Jums ir jāpārbauda inhalators, lai pārliecinātos, ka tas darbojas pareizi.

1. Atkarībā no Jums parakstītā flakona lieluma, pārbaudiet, vai devu skaitītājs rāda 61 vai 121, un vai devu indikators rāda 180.
2. Noņemiet aizsargvāciņu no iemutņa.
3. Turiet inhalatoru apgrieztu otrādi ar iemutni uz leju.
4. Atvirziet iemuti no sevis un stingri nospiediet flakonu zem spiediena, lai izsmidzinātu vienu devu.
5. Pārbaudiet devu skaitītāju vai devu indikatoru. Ja pārbaudāt inhalatoru pirmo reizi, skaitītājam vajadzētu rādīt:

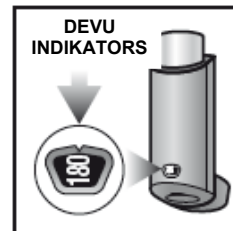
60
- kad lietojat flakonu, kas nodrošina 60 devas



120
- kad lietojat flakonu, kas nodrošina 120 devas



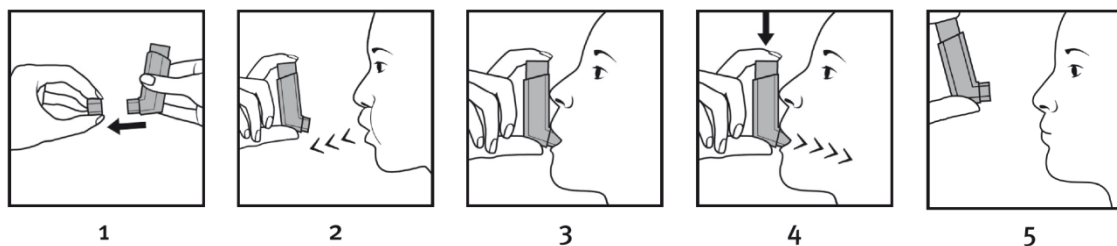
180
- kad lietojat flakonu, kas nodrošina 180 devas



Kā lietot inhalatoru

Inhalācijas laikā atrodieties stāvus vai sēdēt.

SVARĪGI: neveiciet pārāk ātri 2. līdz 5. punktā aprakstītās darbības.



1. Noņemiet iemutņa aizsargvāciņu un pārliecinieties, ka iemutnis ir tīrs un tajā nav putekļu, netīrumu.
2. Izelpojiet maksimāli lēni un dziļi, lai izelpotu gaisu no plaušām.

3. Turiet inhalatoru apgrieztā stāvoklī ar iemutni uz leju un ievietojiet iemutni starp zobiem, bet nevajag tajā iekosties. Pēc tam apņemiet iemutni ar lūpām, turot mēli plakani zem iemutņa.
4. Veiciet lēnu un dziļu ieelpu caur muti, lai piepildītu plaušas ar gaisu (tas aizņem apmēram 4-5 sekundes). Uzsākot ieelpu, stingri nospiediet flakonu zem spiediena, lai izsmidzinātu vienu devu.
5. Aizturiet elpu iespējami ilgāk, tad atvirziet inhalatoru no mutes un lēnām izelpojiet. Neizelpojiet inhalatorā.
6. Pārbaudiet, vai devu skaits skaitītājā (60/120 devas) ir samazinājies par vienu un devu indikators (180 devas) ir nedaudz pagriezies.

Nākamajai inhalācijai turiet inhalatoru apgrieztā stāvoklī apmēram pus minūti, tad atkārtojiet 2. līdz 5. punktā aprakstītās darbības.

Ja no inhalatora augšpusē vai mutes malām parādās “migla”, tas nozīmē, ka Trimbow nenonāks Jūsu plaušās, kā tam būtu jānotiek. Izsmidziniet vēl vienu izsmidzinājumu, ievērojot norādījumus sākot ar 2. punktu.

Pēc lietošanas uzlieciet aizsargvāciņu.

Lai neizraisītu mutes dobuma un rīkles sēnīšu infekciju, katru reizi pēc inhalācijas izskalojiet vai paskalīniet muti ar ūdeni, nenorijot to un izspļaujiet ūdeni vai iztīriet zobus.

Kad nepieciešams iegādāties jaunu inhalatoru

Jums vajadzētu iegādāties jaunu inhalatoru, kad devu skaitītājs vai indikators rāda 20 atlikušās devas. Pārtrauciet lietot inhalatoru, kad devu skaitītājs vai indikators rāda 0, jo ar inhalatorā atlikušajām zālēm var nepietikt pilnai devai.

Ja Jums ir vājš satvēriens, varētu būt vieglāk turēt inhalatoru ar abām rokām: novietojiet rādītājpirkstus inhalatora augšpusē un īkšķus turiet uz pamatnes.

Ja Jums ir grūtības lietot inhalatoru vienlaikus ar ieelpu, Jūs varat izmantot AeroChamber Plus krājtelpu. Vaicājiest ārstam vai farmaceitam par šo ierīci. Ir svarīgi rūpīgi izlasīt AeroChamber Plus krājtelpas lietošanas instrukciju un ievērot norādījumus par AeroChamber Plus krājtelpas lietošanu un tīrīšanu.

Trimbow inhalatora tīrīšana

Ieteicams tīrīt inhalatoru vienu reizi nedēļā.

1. Neizņemiet flakonu zem spiediena no inhalatora un nelietojiet ūdeni vai citus šķīdumus inhalatora tīrīšanai.
2. Noņemiet iemutņa aizsargvāciņu no inhalatora, to pavelkot.
3. Noslaukiet iemutņa iekšpusi un ārpusi un izsmidzinātāju ar tīru, sausu drāniņu vai salveti.
4. Uzlieciet atpakaļ iemutņa vāciņu.

Ja esat lietojis Trimbow vairāk nekā noteikts

Ir svarīgi vienmēr lietot zāļu devas saskaņā ar ārsta norādījumiem. Nepārsniedziet nozīmēto devu bez konsultēšanās ar ārstu.

Ja lietojat vairāk Trimbow nekā noteikts, Jums var rasties 4. punktā aprakstītās blakusparādības. Pastāstiet ārstam, ja esat lietojis Trimbow vairāk nekā noteikts un Jums rodas kāds no šiem simptomiem. Jūsu ārsts var vēlēties nozīmēt Jums asins analīzes.

Ja esat aizmirsis lietot Trimbow

Lietojiet zāles, tiklīdz to atceraties. Ja gandrīz pienācis laiks nākamajai devai, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo inhalāciju paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu.

Ja pārtraucat lietot Trimbow

Ir svarīgi lietot Trimbow katru dienu. Nepārtrauciet Trimbow lietošanu un nesamaziniet devu, pat ja jūtaties labāk vai nav simptomu. Ja vēlaties to darīt, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot Trimbow, pastāv tūlītējas elpas trūkuma un sēkšanas pastiprināšanās risks, ko sauc par paradoksālu bronhospazmu (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem). Ja tas notiek, nepieciešams nekavējoties pārtraukt Trimbow lietošanu un izmantot savu ātras darbības „atvieglotāju” inhalatoru, lai mazinātu elpas trūkumu un sēkšanu. Nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam

- ja Jums ir alerģiskas reakcijas, piemēram, alerģiskas ādas reakcijas, nātrene, ādas nieze, izsitumi uz ādas (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem), ādas apsārtums, ādas vai gļotādu tūska, it īpaši acu, sejas, lūpu un rīkles apvidū (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);
- ja Jums ir sāpes vai diskomforts acī, īslaicīga redzes miglošanās, oreols ap gaismas avotu vai krāsainas halucinācijas kombinācijā ar acs ābola apsārtumu. Tas var liecināt par akūtu slēgta kakta glaukomas lēkmi (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

Pastāstiet ārstam, ja Trimbow lietošanas laikā Jums rodas jebkas no tālāk minētā, jo tie varētu būt plaušu infekcijas simptomi (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis vai drebuļi;
- pastiprināta gļotu veidošanās, gļotu krāsas izmaiņas;
- klepus pastiprināšanās vai elpošanas grūtību pastiprināšanās.

Iespējamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši to sastopamības biežumam.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- kakla iekaisums;
- iesnas vai aizlikts deguns un šķavas;
- sēnīšu izraisītas infekcijas mutes dobumā. Mutes izskalošana ar ūdeni, to nenorijot, vai zobu tīrīšana tūlīt pēc inhalācijas var palīdzēt novērst šīs blakusparādības;
- aizsmakums;
- galvassāpes;
- urīnceļu infekcija.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- gripa;
- deguna blakusdobumu iekaisums;
- nieze degunā, iesnas vai aizlikts deguns
- sēnīšu izraisītas infekcijas (rīklē vai barības vadā);
- sēnīšu izraisītas maksts infekcijas;
- nemiers;
- trīce;
- reibonis;
- izmainīta vai pavājināta garšas sajūta;
- tirpšana;
- auss iekaisums;
- neregulāra sirdsdarbība;
- izmaiņas elektrokardiogrammā (sirds elektriskās aktivitātes pierakstā);
- neparasti ātra sirdsdarbība un sirds ritma traucējumi;
- sirdsklauves (neparasta sirdsdarbība);
- sejas pietvīkums;
- pastiprināta asins piegāde dažos ķermeņa audos;
- astmas lēkme;
- klepus un produktīvs klepus;
- rīkles kairinājums;
- asiņošana no deguna;
- rīkles apsārtums;
- sausuma sajūta mutē;
- caureja;
- rīšanas traucējumi;
- slikta dūša;
- gremošanas traucējumi;
- diskomforta sajūta kuņģī pēc ēšanas;
- dedzinoša sajūta lūpās;
- zobu kariess;
- izsitumi uz ādas, nātrene, ādas nieze;
- mutes dobuma gļotādas iekaisums ar čūlām vai bez tām;
- pastiprināta svīšana;
- muskuļu krampji un sāpes muskuļos;
- sāpes rokās vai kājās;
- sāpes krūškurvja muskuļos, kaulos vai locītavās;
- nogurums;
- paaugstināts asinsspiediens;
- strauja dažādu asins sastāvdaļu līmeņa samazināšanās: noteikta veida balto asins šūnu jeb granulocītu, kālija vai kortizola;
- dažādu asins sastāvdaļu līmeņa paaugstināšanās: C-reaktīvā proteīna līmenis, trombocītu skaits, insulīna, brīvo taukskābju vai ketonvielu līmenis.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- sēnīšu izraisītas krūškurvja infekcijas;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (nepietiekošs vai pārmērīgi ilgs miegs);
- sāpes krūškurvī;
- sajūta, ka ir izlaisti sirdspuksti vai ir papildu sirdspuksti, neparasti lēna sirdsdarbība;
- astmas pasliktināšanās;
- asins noplūde asinsvadu apkārtējos audos;
- pazemināts asinsspiediens;
- vājums;
- sāpes mutes dobuma aizmugures daļā un rīklē;
- rīkles iekaisums;
- sausa rīkle;
- sāpīga un bieža urinācija;
- apgrūtināta urinācija un sāpes urinācijas laikā;
- nieru iekaisums.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- zems noteiktu asins šūnu jeb trombocītu skaits;
- elpas trūkuma sajūta vai aizdusa;
- roku un pēdu tūska;
- augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- neskaidra redze.

Inhalējamo kortikosteroīdu lietošana lielās devās ilgu laiku ļoti retos gadījumos var izraisīt iedarbību uz organismu:

- virsnieru dziedzera darbības traucējumus (adrenosupresiju);
- samazinātu kaulu mineralizācijas blīvumu (kaulu stipruma samazināšanās);
- acs lēcas apduļķošanās (katarakta).

Trimbow nesatur lielu inhalējamā kortikosteroīda devu, tomēr ārsts varētu vēlēties laiku pa laikam pārbaudīt kortizola līmeni asinīs.

Lietojot inhalējamās kortikosteroīdus lielās devās un ilgu laiku, iespējamās arī zemāk minētās blakusparādības, bet to sastopamības biežums nav zināms (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- depresija;
- uztraukums, nervozitāte, pārmērīgs uzbudinājums vai aizkaitināmība.

Šīs blakusparādības visdrīzāk iespējamās bērniem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Trimbow

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nesasaldēt.

Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50°C.

Flakonu zem spiediena nedrīkst pārdurt.

Pirms izsniegšanas:

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Pēc izsniegšanas (saņemot šīs zāles no aptiekāra):

Flakons zem spiediena ar 60 izsmidzināmām devām:

Uzglabāt inhalatoru temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 2 mēnešiem.

Flakons zem spiediena ar 120 (no atsevišķa vai vairāku kastīšu iepakojuma) un 180 izsmidzināmām devām:

Uzglabāt inhalatoru temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 4 mēnešiem.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Trimbow satur

Aktīvās vielas ir: beklometazona dipropionāts, formoterola fumarāta dihidrāts un glikopironijs.

Katra piegādātā deva (deva, kas izdalās caur iemutni) satur 87 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 9 mikrogramus glikopironija (11 mikrogramu glikopironija bromīda veidā).

Katra dozētā deva (kas izdalās caur vārstu) satur 100 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 10 mikrogramus glikopironija (12,5 mikrogramu glikopironija bromīda veidā).

Citas sastāvdaļas ir: bezūdens etilspirts (skatīt 2. punktu), sālsskābe, nesējviela: norflurāns.

Šo zāļu sastāvā ir fluorētās siltumnīcefekta gāzes.

Katrs inhalators ar 60 izsmidzināmām devām satur 6,481 g norflurāna (HFC-134a), kas atbilst 0,009 tonnām CO₂ ekvivalenta (globālās sasilšanas potenciāls GSP = 1430).

Katrs inhalators ar 120 izsmidzināmām devām satur 10,37 g norflurāna (HFC-134a), kas atbilst 0,015 tonnām CO₂ ekvivalenta (globālās sasilšanas potenciāls GSP = 1430).

Katrs inhalators ar 180 izsmidzināmām devām satur 14,259 g norflurāna (HFC-134a), kas atbilst 0,02 tonnām CO₂ ekvivalenta (globālās sasilšanas potenciāls GSP = 1430).

Trimbow ārējais izskats un iepakojums

Trimbow ir aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums.

Trimbow ir pieejams flakonā zem spiediena (pārklāts ar alumīniju) ar dozējošu vārstu. Flakons zem spiediena ir aprīkots ar plastmasas inhalatoru. Tas ietver iemutni, kā arī ar plastmasas aizsargvāciņu, un devu skaitītāju (flakoniem ar 60 vai 120 izsmidzināmām devām) vai devu indikatoru (flakoniem ar 180 izsmidzināmām devām).

Katrs iepakojums satur vienu flakonu zem spiediena ar 60, 120 vai 180 izsmidzināmām devām. Ir pieejami arī vairāku kastīšu iepakojumi ar 240 izsmidzināmām devām (2 flakoniem zem spiediena ar 120 izsmidzināmām devām katrā) vai 360 izsmidzināmām devām (3 flakoniem zem spiediena ar 120 izsmidzināmām devām katrā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

Ražotājs:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Itālija

Chiesi SAS

2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi

41260 La Chaussée Saint Victor

Francija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16

1010 Wien

Austrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Italia

Chiesi Italia S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Trimbow 172 mikrogrami/5 mikrogrami/9 mikrogrami aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums

beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Trimbow un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Trimbow lietošanas
3. Kā lietot Trimbow
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trimbow
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Trimbow un kādam nolūkam to lieto

Trimbow ir zāles, kas palīdz elpošanai un satur trīs aktīvās vielas:

- beklometazona dipropionātu;
- formoterola fumarāta dihidrātu un
- glikopironiju.

Beklometazona dipropionāts pieder zāļu grupai, ko sauc par kortikosteroīdiem, kuru nolūks ir samazināt tūsku un kairinājumu plaušās.

Formoterols un glikopironijs ir zāles, ko sauc par ilgstošas darbības bronhodilatatoriem. Tās darbojas dažādos veidos, lai atslābinātu Jūsu elpceļu muskulatūru, tādējādi paplašinot elpceļus un atvieglojot Jūsu elpošanu.

Regulāra ārstēšana ar šīm trim aktīvajām vielām palīdz mazināt un novērst tāds simptomi kā elpas trūkums, sēkšana un klepus pieaugušiem pacientiem ar obstruktīvu plaušu slimību.

Trimbow lieto regulārai astmas ārstēšanai pieaugušajiem.

Trimbow var mazināt astmas simptomu saasināšanos. Astma ir nopietna, ilgtermiņa slimība, kuras gadījumā muskuļi, kas apņem elpceļus, kļūst ciešāki (bronhu sašaurināšanās) un pietūkst, un tiek kairināti (iekaisums). Simptomi parādās un pāriet un ietver elpas trūkumu, sēkšanu, spiedienu krūškurvī un klepu.

Jums ir jālieto Trimbow katru dienu, nevis tikai elpošanas traucējumu vai citu astmas simptomu gadījumā. Tas nodrošinās pienācīgu astmas kontroli. Nelietojiet šīs zāles pēkšņa elpas trūkuma vai sēkšanas lēkmes ārstēšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Trimbow lietošanas

Nelietojiet Trimbow šādos gadījumos

Ja Jums ir alerģija pret beklometazona dipropionātu, formoterola fumarāta dihidrātu un/vai glikopironiju vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Trimbow lieto obstruktīvas plaušu slimības balstterapijai. Nelietojiet šīs zāles pēkšņas elpas trūkuma vai sēkšanas lēkmes ārstēšanai.

Ja elpošana pasliktinās

Ja drīz pēc zāļu inhalācijas Jums pastiprinās elpas trūkums vai sēkšana (elpošana ar svilpjošu skaņu), pārtrauciet Trimbow inhalatora lietošanu un izmantojiet savu tūlītējas darbības „atvieglotā” inhalatoru. Nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts izvērtēs Jūsu simptomus un, ja nepieciešams, ieteiks citu ārstēšanu.

Skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”.

Ja plaušu slimība pasliktinās

Ja simptomi pasliktinās vai tos ir grūtāk kontrolēt (piemēram, ja biežāk izmantojat atsevišķu „atvieglotā” inhalatoru) vai Jūsu „atvieglotā” inhalators neuzlabo simptomus, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Iespējams, plaušu slimības gaita pasliktinās un ārsts nozīmēs Jums citu ārstēšanu.

Pirms Trimbow lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir jebkāda sirds slimība, piemēram, stenokardija (sāpes sirds apvidū, sāpes krūškurvī), nesena sirdslēkme (miokarda infarkts), sirds mazspēja, sirdi apasiņojošo artēriju sašaurināšanās (koronārā sirds slimība), Jūsu sirds vārstuļu slimība vai jebkāda cita sirds patoloģija, vai arī slimība, ko sauc par hipertrofisko obstruktīvo kardiomiopātiju (saukta arī par HOKM – sirds muskuļa patoloģija);
- ja Jums ir sirds ritma traucējumi, piemēram, neregulāra sirdsdarbība, ātrs pulss vai sirdsklauves, vai ārsts Jūs ir brīdinājis par sirdsdarbības traucējumiem (EKG);
- ja Jums ir sašaurinātas artērijas (jeb arterioskleroze), ja Jums ir augsts asinsspiediens vai aneirisma (patoloģiska asinsvada sienas paplašināšanās);
- ja Jums ir pārāk aktīva vairogdziedzera darbība;
- ja Jums ir zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija). Lietojot kopā ar dažām citām zālēm plaušu ārstēšanai, piemēram, diurētiskajiem līdzekļiem (urīndzenošajām zālēm, ko lieto sirds slimību vai augsta asinsspiediena ārstēšanai), Trimbow var izraisīt izteiktu kālija līmeņa pazemināšanos asinīs. Šī iemesla dēļ ārsts var vēlēt laiku pa laikam pārbaudīt kālija līmeni Jūsu asinīs;
- ja Jums ir kāda aknu vai nieru slimība;
- ja Jums ir cukura diabēts. Lielas formoterola devas var paaugstināt Jūsu glikozes līmeni asinīs un tāpēc var būt nepieciešamas papildu asins analīzes, lai pārbaudītu cukura līmeni asinīs gan sākot šo zāļu lietošanu, gan laiku pa laikam ārstēšanas laikā;
- ja Jums ir virsnieru dziedzera audzējs (feohromocitoma);
- ja Jums ir nepieciešama anestēzija. Atkarībā no anestēzijas veida varētu būt nepieciešams pārtraukt Trimbow lietošanu vismaz 12 stundas pirms anestēzijas;

- ja Jums šobrīd vai agrāk ir ārstēta tuberkuloze (TB) vai arī Jums ir infekcija krūškurvī;
- ja Jums ir acu slimība, ko sauc par slēgtā kakta glaukomu;
- ja Jums ir urinācijas traucējumi;
- ja Jums ir mutes dobuma vai rīkles infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pastāstiet par to ārstam pirms Trimbow lietošanas. Ja Jums ir vai ir bijušas jebkādas medicīniskas problēmas vai alerģiskas reakcijas vai neesat pārliecināts, vai varat lietot Trimbow, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms inhalatora lietošanas.

Ja Jūs jau lietojat Trimbow

Ja Jūs lietojat Trimbow vai ilgāku laiku lietojat lielākas inhalējamo kortikosteroīdu devas un nokļūstat stresa situācijā (piemēram, nokļūstot slimnīcā pēc nelaimes gadījuma, nopietnas traumas dēļ vai pirms operācijas) var būt nepieciešama lielāka šo zāļu deva. Šādā situācijā ārsts var palielināt kortikosteroīdu devu, lai atvieglotu stresa situāciju, nozīmējot steroīdu tabletes vai injekcijas. Ja Jums rodas neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, sazinieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Trimbow

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas ir līdzīgas Trimbow un kuras izmanto Jūsu plaušu slimības ārstēšanai.

Dažas zāles var pastiprināt Trimbow iedarbību, un ārsts var vēlēties Jūs rūpīgi uzraudzīt, ja lietojat šīs zāles (ieskaitot dažas zāles HIV ārstēšanai: ritonavīru, kobicistatu).

Nelietojiet šīs zāles kopā ar bēta blokatoru zālēm (lieto, lai ārstētu noteiktus sirdsdarbības traucējumus, piemēram, stenokardiju vai lai pazeminātu asinsspiedienu), ja vien Jūsu ārsts nav izvēlējis bēta blokatoru, kas neietekmē Jūsu elpošanu. Bēta blokatori (ieskaitot bēta blokatoru acu pilienus) var pavājināt vai pārtraukt formoterola darbību. Savukārt citas zāles ar bēta-2-agonistu iedarbību (kas līdzīgas formoterolam) var pastiprināt formoterola darbību.

Trimbow lietošana kopā ar:

- zālēm
 - sirds ritma traucējumu ārstēšanai (hinidīns, dizopiramīds, prokaīnamīds),
 - alerģisku reakciju ārstēšanai (antihistamīna līdzekļi),
 - depresijas vai garīgo traucējumu ārstēšanai, ieskaitot monoamīnoksidāzes inhibitorus (piemēram, fenelzīns un izokarboksazīds), tricikliskos antidepresantus (piemēram, amitriptilīns un imipramīns), fenotiazīnus,
 var izraisīt pārmaiņas elektrokardiogrammā (EKG, sirds elektriskās aktivitātes pierakstā). Tās arī var palielināt sirds ritma traucējumu (kambaru aritmiju) risku;
- zālēm Parkinsona slimības ārstēšanai (levodopa), zālēm pavājinātas vairogdziedzerā aktivitātes ārstēšanai (levotiroksīns), zālēm, kas satur oksitocīnu (kas izraisa dzemdes saraušanos), un alkoholu var palielināt formoterola blakusparādību rašanos attiecībā uz sirdi;
- monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI), ieskaitot zāles ar līdzīgām īpašībām kā furazolidonam un prokarbazīnam, ko izmanto garīgo traucējumu ārstēšanai, var paaugstināt asinsspiedienu;

- zālēm sirds slimību ārstēšanai (digoksīns) var izraisīt kālija līmeņa pazemināšanos asinīs. Tas var palielināt sirds ritma traucējumu risku;
- citām zālēm obstruktīvas plaušu slimības ārstēšanai (teofilīns, aminofilīns vai kortikosteroīdi) un diurētiskajiem līdzekļiem arī var veicināt kālija līmeņa pazemināšanos asinīs;
- dažiem anestēzijas līdzekļiem var palielināt sirds ritma traucējumu risku;
- disulfirāmu, zālēm, ko lieto alkohola atkarības ārstēšanai, vai metronidazolu, antibiotisko līdzekli infekcijas ārstēšanai organismā var izraisīt blakusparādības (piemēram, sliktu dūšu, vemšanu, sāpes vēderā), jo Trimbow satur nelielu daudzumu etilspirta.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūs drīkstat lietot Trimbow grūtniecības laikā tikai tad, ja ārsts Jums to ir ieteicis. Vēlams izvairīties no Trimbow lietošanas dzemdību laikā, jo tas samazina formoterola iedarbību uz dzemdes kontrakcijām. Jūs nedrīkstat lietot Trimbow laikā, kad barojat bērnu ar krūti. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Trimbow, Jums ir jāpieņem kopā ar ārstu, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Trimbow ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Trimbow satur etilspirtu

Trimbow satur 8,856 mg alkohola (etilspirta) katrā izsmidzināmajā devā, kas ir līdzvērtīgi 17,712 mg katros divos izsmidzinājumos. Šo zāļu daudzums divos izsmidzinājumos ir līdzvērtīgi mazāk kā 1 ml vīna vai alus. Nelielais alkohola daudzums zālēs neizraisīs ievērojamu ietekmi.

3. Kā lietot Trimbow

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums ir teicis. Neskaitītu gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir divi izsmidzinājumi no rīta un divi izsmidzinājumi vakarā.

Nelietojiet vairāk, nekā ārsts Jums ieteicis lietot.

Jums ir jālieto Trimbow katru dienu, arī tad, ja astmas simptomi Jūs netraucē.

Nelietojiet šīs zāles pēkšņa elpas trūkuma vai sēkšanas lēkmes ārstēšanai.

Ja Jums šķiet, ka zāles nav pietiekami efektīvas, pārrunājiet to ar ārstu.

Ja iepriekš ir lietots cits inhalators, kas satur beklometazona dipropionātu, vaicājiet padomu ārstam, jo Trimbow efektīvā beklometazona dipropionāta deva Jūsu obstruktīvās plaušu slimības ārstēšanai var būt mazāka kā citos inhalējamajos līdzekļos.

Lietošanas veids

Trimbow ir paredzēts inhalācijām.

Jums ir jāieelpo zāles caur muti - tādā veidā tās nokļūst tieši plaušās.

Šīs zāles atrodas flakonā zem spiediena ar plastmasas inhalatoru un iemutni.

Trimbow ir pieejams divos flakonu lielumos:

- flakonā, kas nodrošina 60 devas;
- flakonā, kas nodrošina 120 devas.

Inhalatora aizmugurē ir skaitītājs, kas rāda atlikušo devu skaitu. Katru reizi, kad nospiežat flakonu zem spiediena, tiek izsmidzinātas zāles un devu skaits skaitītājā samazinās par vienu. Jāparūpējas, lai inhalators nenokristu zemē, jo tā rezultātā skaitītājs var rādīt mazāku atlikušo devu skaitu.

Inhalatora pārbaude

Pirms pirmās inhalatora lietošanas reizes Jums ir jāpārbauda inhalators, lai pārliecinātos, ka tas darbojas pareizi.

1. Atkarībā no Jums parakstītā flakona lieluma, pārbaudiet, vai devu skaitītājs rāda 61 vai 121.
2. Noņemiet aizsargvāciņu no iemutņa.
3. Turiet inhalatoru apgrieztu otrādi ar iemutni uz leju.
4. Atvirziet iemuti no sevis un stingri nospiediet flakonu zem spiediena, lai izsmidzinātu vienu devu.
5. Pārbaudiet devu skaitītāju. Ja pārbaudāt inhalatoru pirmo reizi, skaitītājam vajadzētu rādīt:

60
- kad lietojat flakonu, kas
nodrošina 60 devas



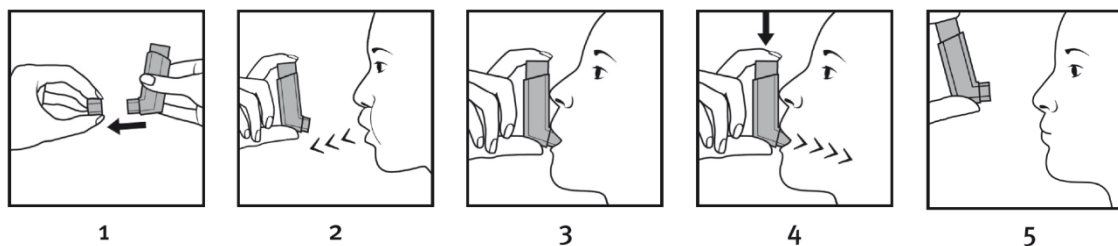
120
- kad lietojat flakonu, kas
nodrošina 120 devas



Kā lietot inhalatoru

Inhalācijas laikā atrodiēties stāvus vai sēdiē.

SVARĪGI: neveiciē pārk ātri 2. līdz 5. punktā aprakstītās darbības.



1. Noņemiet iemutņa aizsargvāciņu un pārliecinieties, ka iemutnis ir tīrs un tajā nav putekļu, netīrumu.
2. Izelpojiet maksimāli lēni un dziļi, lai izelpotu gaisu no plaušām.
3. Turiet inhalatoru apgrieztā stāvoklī ar iemutni uz leju un ievietojiet iemutni starp zobiem, bet nevajag tajā iekosties. Pēc tam apņemiet iemutni ar lūpām, turot mēli plakani zem iemutņa.
4. Veiciē lēnu un dziļu ieelpu caur muti, lai piepildītu plaušas ar gaisu (tas aizņem apmēram 4-5 sekundes). Uzsākot ieelpu, stingri nospiediet flakonu zem spiediena, lai izsmidzinātu vienu devu.
5. Aizturiet elpu iespējami ilgāk, tad atvirziet inhalatoru no mutes un lēnām izelpojiet. Neizelpojiet inhalatorā.
6. Pārbaudiet, vai devu skaits skaitītājā ir samazinājies par vienu.

Nākamajai inhalācijai turiet inhalatoru apgrieztā stāvoklī apmēram pus minūti, tad atkārtojiet 2. līdz 5. punktā aprakstītās darbības.

Ja no inhalatora augšpuses vai mutes malām parādās “migla”, tas nozīmē, ka Trimbow nenonāks Jūsu plaušās, kā tam būtu jānotiek. Izsmidziniet vēl vienu izsmidzinājumu, ievērojot norādījumus sākot ar 2. punktu.

Pēc lietošanas uzlieciet aizsargvāciņu.

Lai neizraisītu mutes dobuma un rīkles sēnīšu infekciju, katru reizi pēc inhalācijas izskalojiet vai paskalīniet muti ar ūdeni, nenorijot to un izspļaujiet ūdeni vai iztīriet zobus.

Kad nepieciešams iegādāties jaunu inhalatoru

Jums vajadzētu iegādāties jaunu inhalatoru, kad devu skaitītājs rāda 20 atlikušās devas. Pārtrauciet lietot inhalatoru, kad devu skaitītājs rāda 0, jo ar inhalatorā atlikušajām zālēm var nepietikt pilnai devai.

Ja Jums ir vājš satvēriens, varētu būt vieglāk turēt inhalatoru ar abām rokām: novietojiet rādītājpirkstus inhalatora augšpusē un īkšķus turiet uz pamatnes.

Ja Jums ir grūtības lietot inhalatoru vienlaikus ar ieelpu, Jūs varat izmantot AeroChamber Plus krājtelpu. Vaicājjiet ārstam vai farmaceitam par šo ierīci.

Ir svarīgi rūpīgi izlasīt AeroChamber Plus krājtelpas lietošanas instrukciju un ievērot norādījumus par AeroChamber Plus krājtelpas lietošanu un tīrīšanu.

Trimbow inhalatora tīrīšana

Ieteicams tīrīt inhalatoru vienu reizi nedēļā.

2. Neizņemiet flakonu zem spiediena no inhalatora un nelietojiet ūdeni vai citus šķīdumus inhalatora tīrīšanai.
2. Noņemiet iemutņa aizsargvāciņu no inhalatora, to pavelkot.
3. Noslaukiet iemutņa iekšpusi un ārpusi un izsmidzinātāju ar tīru, sausu drāniņu vai salveti.
4. Uzlieciet atpakaļ iemutņa vāciņu.

Ja esat lietojis Trimbow vairāk nekā noteikts

Ir svarīgi vienmēr lietot zāļu devas saskaņā ar ārsta norādījumiem. Nepārsniedziet nozīmēto devu bez konsultēšanās ar ārstu.

Ja lietojat vairāk Trimbow nekā noteikts, Jums var rasties 4. punktā aprakstītās blakusparādības.

Pastāstiet ārstam, ja esat lietojis Trimbow vairāk nekā noteikts un Jums rodas kāds no šiem simptomiem. Jūsu ārsts var vēlēties nozīmēt Jums asins analīzes.

Ja esat aizmirsis lietot Trimbow

Lietojiet zāles, tiklīdz to atceraties. Ja gandrīz pienācis laiks nākamajai devai, izlaidiet aizmirsto devu un lietojjiet nākamo inhalāciju paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu.

Ja pārtraucat lietot Trimbow

Ir svarīgi lietot Trimbow katru dienu. Nepārtrauciet Trimbow lietošanu un nesamaziniet devu, pat ja jūtaties labāk vai nav simptomu. Ja vēlaties to darīt, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājjiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot Trimbow, pastāv tūlītējas elpas trūkuma un sēkšanas pastiprināšanās risks, ko sauc par paradoksālu bronhospazmu (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem). Ja tas notiek, nepieciešams nekavējoties pārtraukt Trimbow lietošanu un izmantot savu ātras darbības „atviegllojošu” inhalatoru, lai mazinātu elpas trūkumu un sēkšanu. Nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam

- ja Jums ir alerģiskas reakcijas, piemēram, alerģiskas ādas reakcijas, nātrene, ādas nieze, izsitumi uz ādas (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem), ādas apsārtums, ādas vai gļotādu tūska, it īpaši acu, sejas, lūpu un rīkles apvidū (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);
- ja Jums ir sāpes vai diskomforts acī, īslaicīga redzes miglošanās, oreols ap gaismas avotu vai krāsainas halucinācijas kombinācijā ar acs ābola apsārtumu. Tas var liecināt par akūtu slēgta kakta glaukomas lēkmi (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

Pastāstiet ārstam, ja Trimbow lietošanas laikā Jums rodas jebkas no tālāk minētā, jo tie varētu būt plaušu infekcijas simptomi (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis vai drebuļi;
- pastiprināta gļotu veidošanās, gļotu krāsas izmaiņas;
- klepus pastiprināšanās vai elpošanas grūtību pastiprināšanās.

Iespējamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši to sastopamības biežumam.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- kakla iekaisums;
- iesnas vai aizlikts deguns un šķavas;
- sēnīšu izraisītas infekcijas mutes dobuma. Mutes izskalošana ar ūdeni, to nenorijot, vai zobu tīrīšana tūlīt pēc inhalācijas var palīdzēt novērst šīs blakusparādības;
- aizsmakums;
- galvassāpes;
- urīnceļu infekcija.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- | | |
|---|--|
| • gripa; | • rīkles kairinājums; |
| • deguna blakusdobumu iekaisums; | • asiņošana no deguna; |
| • nieze degunā, iesnas vai aizlikts deguns | • rīkles apsārtums; |
| • sēnīšu izraisītas infekcijas (rīklē vai barības vadā); | • sausuma sajūta mutē; |
| • sēnīšu izraisītas maksts infekcijas; | • caureja; |
| • nemiers; | • rīšanas traucējumi; |
| • trīce; | • slikta dūša; |
| • reibonis; | • gremošanas traucējumi; |
| • izmainīta vai pavājināta garšas sajūta; | • diskomforta sajūta kuņģī pēc ēšanas; |
| • tirpšana; | • dedzinoša sajūta lūpās; |
| • auss iekaisums; | • zobu kariess; |
| • neregulāra sirdsdarbība; | • izsitumi uz ādas, nātrene, ādas nieze; |
| • izmaiņas elektrokardiogrammā (sirds elektriskās aktivitātes pierakstā); | • mutes dobuma gļotādas iekaisums ar čūlām vai bez tām; |
| • neparasti ātra sirdsdarbība un sirds ritma traucējumi; | • pastiprināta svīšana; |
| • sirdsklauves (neparasta sirdsdarbība); | • muskuļu krampji un sāpes muskuļos; |
| • sejas pietūkums; | • sāpes rokās vai kājās; |
| • pastiprināta asins piegāde dažos ķermeņa audos; | • sāpes krūškurvja muskuļos, kaulos vai locītavās; |
| • astmas lēkme; | • nogurums; |
| • klepus un produktīvs klepus; | • paaugstināts asinsspiediens; |
| | • strauja dažu asins sastāvdaļu līmeņa samazināšanās: noteikta veida balto asins šūnu jeb granulocītu, kālija vai kortizola; |
| | • dažu asins sastāvdaļu līmeņa paaugstināšanās: C-reaktīvā proteīna līmenis, trombocītu skaits, insulīna, brīvo taukskābju vai ketonvielu līmenis. |

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- sēnīšu izraisītas krūškurvja infekcijas;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (nepietiekošs vai pārmērīgi ilgs miegs);
- sāpes krūškurvī;
- sajūta, ka ir izlaisti sirdspuksti vai ir papildu sirdspuksti, neparasti lēna sirdsdarbība;
- astmas pasliktināšanās;
- asins noplūde asinsvadu apkārtējos audos;
- pazemināts asinsspiediens;
- vājums;
- sāpes mutes dobuma aiz mugures daļā un rīklē;
- rīkles iekaisums;
- sausa rīkle;
- sāpīga un bieža urinācija;
- apgrūtināta urinācija un sāpes urinācijas laikā;
- nieru iekaisums.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- zems noteiktu asins šūnu jeb trombocītu skaits;
- elpas trūkuma sajūta vai aizdusa;
- roku un pēdu tūska;
- augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- neskaidra redze.

Inhalējamo kortikosteroīdu lietošana lielās devās ilgu laiku ļoti retos gadījumos var izraisīt iedarbību uz organismu:

- virsnieru dziedzeru darbības traucējumus (adrenosupresiju);
- samazinātu kaulu mineralizācijas blīvumu (kaulu stipruma samazināšanās);
- acs lēcas apduļķošanos (katarakta).

Trimbow nesatur lielu inhalējamā kortikosteroīda devu, tomēr ārsts varētu vēlēt laiku pa laikam pārbaudīt kortizola līmeni asinīs.

Lietojot inhalējamus kortikosteroīdus lielās devās un ilgu laiku, iespējamās arī zemāk minētās blakusparādības, bet to sastopamības biežums nav zināms (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- depresija;
- uztraukums, nervozitāte, pārmērīgs uzbudinājums vai aizkaitināmība.

Šīs blakusparādības visdrīzāk iespējamās bērniem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Trimbow

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nesasaldēt.

Nepakļaut temperatūrai, kas pārsniedz 50°C.

Flakonu zem spiediena nedrīkst pārdurt.

Pirms izsniegšanas:

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).

Pēc izsniegšanas (saņemot šīs zāles no aptiekāra):

Flakons zem spiediena ar 60 izsmidzināmām devām:

Uzglabāt inhalatoru temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 2 mēnešiem.

Flakons zem spiediena ar 120 izsmidzināmām devām:

- no atsevišķa iepakojuma:

Uzglabāt inhalatoru temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 3 mēnešiem.

- no vairāku kastīšu iepakojuma:

Uzglabāt vairāku kastīšu iepakojumu ledusskapī (2°C-8°C). Pirms lietošanas izņemiet vienu inhalatoru no ledusskapja uz dažām minūtēm, lai ļautu šķīdumam sasilt. Pēc lietošanas uzglabāt inhalatoru temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 3 mēnešiem.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Trimbow satur

Aktīvās vielas ir: beklometazona dipropionāts, formoterola fumarāta dihidrāts un glikopironijs.

Katra piegādātā deva (deva, kas izdalās caur iemutni) satur 172 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 9 mikrogramus glikopironija (11 mikrogramu glikopironija bromīda veidā).

Katra dozētā deva (kas izdalās caur vārstu) satur 200 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 10 mikrogramus glikopironija (12,5 mikrogramu glikopironija bromīda veidā).

Citas sastāvdaļas ir: bezūdens etilspirts (skatīt 2. punktu), sāļsskābe, nesējviela: norflurāns.

Šo zāļu sastāvā ir fluorētās siltumnīcefekta gāzes.

Katrs inhalators ar 60 izsmidzināmām devām satur 6,471 g norflurāna (HFC-134a), kas atbilst 0,009 tonnām CO₂ ekvivalenta (globālās sasilšanas potenciāls GSP = 1430).

Katrs inhalators ar 120 izsmidzināmām devām satur 10,354 g norflurāna (HFC-134a), kas atbilst 0,015 tonnām CO₂ ekvivalenta (globālās sasilšanas potenciāls GSP = 1430).

Trimbow ārējais izskats un iepakojums

Trimbow ir aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums.

Trimbow ir pieejams flakonā zem spiediena (pārklāts ar alumīniju) ar dozējošu vārstu. Flakons zem spiediena ir aprīkots ar plastmasas inhalatoru. Tas ietver iemutni, kā arī ar plastmasas aizsargvāciņu, un devu skaitītāju (flakoniem ar 60 vai 120 izsmidzināmām devām).

Katrs iepakojums satur vienu flakonu zem spiediena ar 60 vai 120 izsmidzināmām devām. Ir pieejami arī vairāku kastīšu iepakojumi ar 240 izsmidzināmām devām (2 flakoniem zem spiediena ar 120 izsmidzināmām devām katrā) vai 360 izsmidzināmām devām (3 flakoniem zem spiediena ar 120 izsmidzināmām devām katrā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs:

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

Chiesi SAS

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España

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

Polska

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Trimbow 88 mikrogrami/5 mikrogrami/9 mikrogrami inhalācijas pulveris *beclometasoni dipropionas/ formoteroli fumaras dihydricus/ glycopyrronium*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Trimbow un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Trimbow lietošanas
3. Kā lietot Trimbow
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trimbow
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Trimbow un kādam nolūkam to lieto

Trimbow ir zāles, kas palīdz elpošanai un satur trīs aktīvās vielas:

- beklometazona dipropionātu;
- formoterola fumarāta dihidrātu un
- glikopironiju.

Beklometazona dipropionāts pieder zāļu grupai, ko sauc par kortikosteroīdiem, kuru nolūks ir samazināt tūsku un kairinājumu plaušās.

Formoterols un glikopironijs ir zāles, ko sauc par ilgstošas darbības bronhodilatatoriem. Tās darbojas dažādos veidos, lai atslābinātu Jūsu elpceļu muskulatūru, tādējādi paplašinot elpceļus un atvieglojot Jūsu elpošanu.

Regulāra ārstēšana ar šīm trim aktīvajām vielām palīdz mazināt un novērst tāds simptomi kā elpas trūkums, sēkšana un klepus pieaugušiem pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS). Trimbow var mazināt HOPS simptomu saasināšanos. HOPS ir nopietna, ilgtermiņa slimība, kurai raksturīga elpceļu blokāde un plaušu alveolu bojājumi, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Trimbow lietošanas

Nelietojiet Trimbow šādos gadījumos

Ja Jums ir alerģija pret beklometazona dipropionātu, formoterola fumarāta dihidrātu un/vai glikopironiju vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Trimbow lieto obstruktīvas plaušu slimības balstterapijai. Nelietojiet šīs zāles pēkšņas elpas trūkuma vai sēkšanas lēkmes ārstēšanai.

Ja elpošana pasliktinās

Ja drīz pēc zāļu inhalācijas Jums pastiprinās elpas trūkums vai sēkšana (elpošana ar svilpjošu skaņu), pārtrauciet Trimbow inhalatora lietošanu un izmantojiet savu tūlītējas darbības „atvieglojošo” inhalatoru. Nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts izvērtēs Jūsu simptomus un, ja nepieciešams, ieteiks citu ārstēšanu.

Skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”.

Ja plaušu slimība pasliktinās

Ja simptomi pasliktinās vai tos ir grūtāk kontrolēt (piemēram, ja biežāk izmantojat atsevišķu „atvieglojošo” inhalatoru) vai Jūsu „atvieglojošs” inhalators neuzlabo simptomus, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Iespējams, plaušu slimības gaita pasliktinās un ārsts nozīmēs Jums citu ārstēšanu.

Pirms Trimbow lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir jebkāda sirds slimība, piemēram, stenokardija (sāpes sirds apvidū, sāpes krūškurvī), nesena sirdslēkme (miokarda infarkts), sirds mazspēja, sirdi apasiņojošo artēriju sašaurināšanās (koronārā sirds slimība), Jūsu sirds vārstuļu slimība vai jebkāda cita sirds patoloģija, vai arī slimība, ko sauc par hipertrofisko obstruktīvo kardiomiopātiju (saukta arī par HOKM – sirds muskuļa patoloģija);
- ja Jums ir sirds ritma traucējumi, piemēram, neregulāra sirdsdarbība, ātrs pulss vai sirdsklauves, vai ārsts Jūs ir brīdinājis par sirdsdarbības traucējumiem (EKG);
- ja Jums ir sašaurinātas artērijas (jeb arterioskleroze), ja Jums ir augsts asinsspiediens vai aneirisma (patoloģiska asinsvada sienas paplašināšanās);
- ja Jums ir pārāk aktīva vairogdziedzera darbība;
- ja Jums ir zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija). Lietojot kopā ar dažām citām zālēm plaušu ārstēšanai, piemēram, diurētiskajiem līdzekļiem (urīndzenošajām zālēm, ko lieto sirds slimību vai augsta asinsspiediena ārstēšanai), Trimbow var izraisīt izteiktu kālija līmeņa pazemināšanos asinīs. Šī iemesla dēļ ārsts var vēlēties laiku pa laikam pārbaudīt kālija līmeni Jūsu asinīs;
- ja Jums ir kāda aknu vai nieru slimība;
- ja Jums ir cukura diabēts. Lielas formoterola devas var paaugstināt Jūsu glikozes līmeni asinīs un tāpēc var būt nepieciešamas papildu asins analīzes, lai pārbaudītu cukura līmeni asinīs gan sākot šo zāļu lietošanu, gan laiku pa laikam ārstēšanas laikā;
- ja Jums ir virsnieru dziedzera audzējs (feohromocitoma);
- ja Jums ir nepieciešama anestēzija. Atkarībā no anestēzijas veida varētu būt nepieciešams pārtraukt Trimbow lietošanu vismaz 12 stundas pirms anestēzijas;
- ja Jums šobrīd vai agrāk ir ārstēta tuberkuloze (TB) vai arī Jums ir infekcija krūškurvī;
- ja Jums ir acu slimība, ko sauc par slēgtā kakta glaukomu;
- ja Jums ir urinācijas traucējumi;
- ja Jums ir mutes dobuma vai rīkles infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pastāstiet par to ārstam pirms Trimbow lietošanas.

Ja Jums ir vai ir bijušas jebkādas medicīniskas problēmas vai alerģiskas reakcijas vai neesat pārliecināts, vai varat lietot Trimbow, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms inhalatora lietošanas.

Ja Jūs jau lietojat Trimbow

Ja Jūs lietojat Trimbow vai ilgāku laiku lietojat lielākas inhalējamo kortikosteroīdu devas un nokļūstat stresa situācijā (piemēram, nokļūstot slimnīcā pēc nelaimes gadījuma, nopietnas traumas dēļ vai pirms operācijas) var būt nepieciešama lielāka šo zāļu deva. Šādā situācijā ārsts var palielināt kortikosteroīdu devu, lai atvieglotu stresa situāciju, nozīmējot steroīdu tabletes vai injekcijas.

Ja Jums rodas neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, sazinieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Trimbow

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas ir līdzīgas Trimbow un kuras izmanto Jūsu plaušu slimības ārstēšanai.

Dažas zāles var pastiprināt Trimbow iedarbību, un ārsts var vēlēties Jūs rūpīgi uzraudzīt, ja lietojat šīs zāles (ieskaitot dažas zāles HIV ārstēšanai: ritonavīru, kobicistatu).

Nelietojiet šīs zāles kopā ar bēta blokatoru zālēm (lieto, lai ārstētu noteiktus sirdsdarbības traucējumus, piemēram, stenokardiju vai lai pazeminātu asinsspiedienu), ja vien Jūsu ārsts nav izvēlējis bēta blokatoru, kas neietekmē Jūsu elpošanu. Bēta blokatori (ieskaitot bēta blokatoru acu pilienus) var pavājināt vai pārtraukt formoterola darbību. Savukārt citas zāles ar bēta-2-agonistu iedarbību (kas līdzīgas formoterolam) var pastiprināt formoterola darbību.

Trimbow lietošana kopā ar:

- zālēm
 - sirds ritma traucējumu ārstēšanai (hinidīns, dizopiramīds, prokaīnamīds),
 - alerģisku reakciju ārstēšanai (antihistamīna līdzekļi),
 - depresijas vai garīgo traucējumu ārstēšanai, ieskaitot monoamīnoksidāzes inhibitorus (piemēram, fenelzīns un izokarboksazīds), tricikliskos antidepresantus (piemēram, amitriptilīns un imipramīns), fenotiazīnus,var izraisīt pārmaiņas elektrokardiogrammā (EKG, sirds elektriskās aktivitātes pierakstā). Tās arī var palielināt sirds ritma traucējumu (kambaru aritmiju) risku;
- zālēm Parkinsona slimības ārstēšanai (levodopa), zālēm pavājinātas vairogdziedzera aktivitātes ārstēšanai (levotiroksīns), zālēm, kas satur oksitocīnu (kas izraisa dzemdes saraušanos), un alkoholu var palielināt formoterola blakusparādību rašanos attiecībā uz sirdi;
- monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI), ieskaitot zāles ar līdzīgām īpašībām kā furazolidonam un prokarbazīnam, ko izmanto garīgo traucējumu ārstēšanai, var paaugstināt asinsspiedienu;
- zālēm sirds slimību ārstēšanai (digoksīns) var izraisīt kālija līmeņa pazemināšanos asinīs. Tas var palielināt sirds ritma traucējumu risku;
- citām zālēm obstruktīvas plaušu slimības ārstēšanai (teofilīns, aminofilīns vai kortikosteroīdi) un diurētiskajiem līdzekļiem arī var veicināt kālija līmeņa pazemināšanos asinīs;
- dažiem anestēzijas līdzekļiem var palielināt sirds ritma traucējumu risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūs drīkstat lietot Trimbow grūtniecības laikā tikai tad, ja ārsts Jums to ir ieteicis. Vēlams izvairīties no Trimbow lietošanas dzemdību laikā, jo tas samazina formoterola iedarbību uz dzemdes kontrakcijām. Jūs nedrīkstat lietot Trimbow laikā, kad barojat bērnu ar krūti. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Trimbow, Jums ir jāpieņem kopā ar ārstu, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Trimbow ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Trimbow satur laktozi

Laktoze satur nelielu daudzumu piena olbaltumvielu, kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot Trimbow

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums ir teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir divas inhalācijas no rīta un divas inhalācijas vakarā.

Ja Jums šķiet, ka zāles nav pietiekami efektīvas, pārrunājiet to ar ārstu.

Ja iepriekš ir lietots cits inhalators, kas satur beklometazona dipropionātu, vaicāiet padomu ārstam, jo Trimbow efektīvā beklometazona dipropionāta deva Jūsu obstruktīvās plaušu slimības ārstēšanai var būt mazāka kā citos inhalējamajos līdzekļos.

Lietošanas veids

Trimbow ir paredzēts inhalācijām.

Jums ir jāieelpo zāles caur muti - tādā veidā tās nokļūst tieši plaušās.

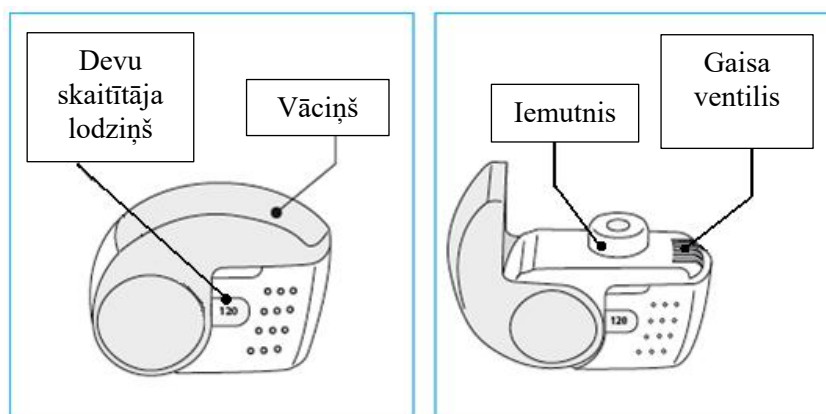
Lietošanas norādījumi

Informāciju par iepakojuma saturu skatīt 6. punktā.

Ja iepakojuma saturs neatbilst 6. punktā aprakstītajam, atgrieziet inhalatoru personai, kura to izsniedza, un saņemiet jaunu inhalatoru.

- **Neizņemiet** inhalatoru no maišņa, ja neplānojat to lietot uzreiz.
- Inhalatoru lietojiet tikai tā, kā norādīts.
- Turiet vāciņu aizvērtu, līdz nepieciešams inhalēt devu.
- Ja neizmantojat inhalatoru, uzglabājiet to tīrā un sausā vietā.
- Nekādā gadījumā **nemēģiniet** izjaukt inhalatoru.

A. Inhalatora galvenās daļas



Lai lietu devu no inhalatora, nepieciešams veikt trīs darbības: atvērt, ieelpot, aizvērt.

B. Pirms jauna inhalatora lietošanas

1. Atveriet maisiņu un izņemiet inhalatoru.

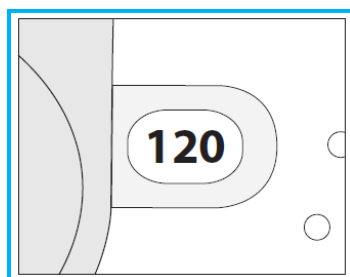
- **Nelietojiet** inhalatoru, ja maisiņš nav noslēgts vai ir bojāts - atgrieziet to personai, kura to izsniedza, un saņemiet jaunu inhalatoru.
- Izmantojiet etiķeti uz kartona kastītes, lai pierakstītu maisiņa atvēršanas datumu.

2. Pārbaudiet inhalatoru.

- Ja Jūsu inhalators izskatās salauzts vai bojāts, atgrieziet to personai, kura to izsniedza, un saņemiet jaunu inhalatoru.

3. Pārbaudiet devu skaitītāja lodziņu. Ja inhalators ir jauns, devu skaitītāja lodziņā ir redzams skaitlis “120”.

- **Nelietojiet** jaunu inhalatoru, ja skaitlis ir mazāks par “120” – atgrieziet to personai, kura to izsniedza, un saņemiet jaunu inhalatoru.



C. Kā lietot inhalatoru

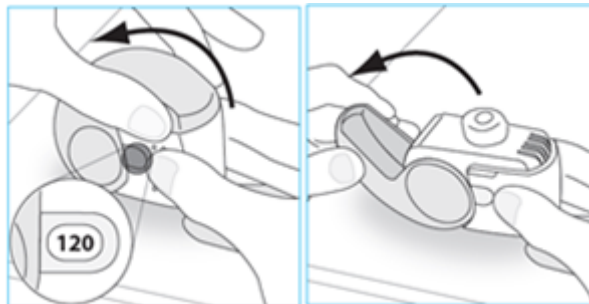
C.1. Atvēršana

1. Stingri turiet inhalatoru vertikālā stāvoklī.

2. Pārbaudiet atlikušo devu skaitu: jebkurš skaitlis diapazonā no “1” līdz “120” norāda, ka inhalatorā ir atlikušas devas.

- Ja devu skaitītāja lodziņā redzams skaitlis “0”, devu vairāk nav – izmetiet inhalatoru un saņemiet jaunu.

3. Atveriet vāciņu līdz galam.

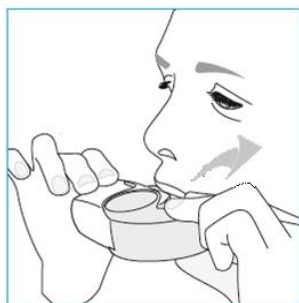


4. Pirms inhalācijas veiciet dziļu izelpu, kas nerada diskomfortu.
 - Neizelpojiet inhalatorā.

C.2. Inhalācija

Ja vien iespējams, inhalācijas laikā stāviet vai sēdiet vertikālā stāvoklī.

1. Paceliet inhalatoru uz augšu, pielieciet to pie mutes un aptveriet iemutni ar lūpām.
 - Turot inhalatoru, **neaizsedziet** gaisa ventili.
 - **Neieelpojiet** caur gaisa ventili.
2. Veiciet spēcīgu un dziļu ieelpu caur muti.
 - Lietojot devu, Jūs varat sajūst garšu mutē.
 - Lietojot devu, Jūs varat dzirdēt vai sajūst klikšķi.
 - **Neieelpojiet** caur degunu.
 - Inhalācijas laikā **neņemiet** inhalatoru no lūpām.

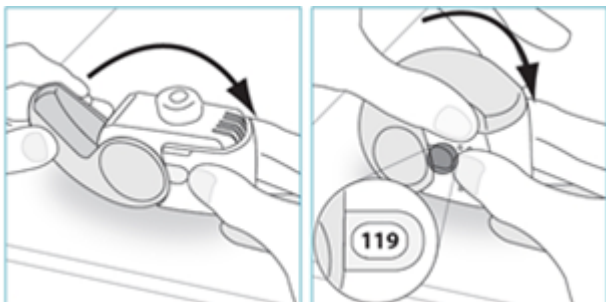


3. Izņemiet inhalatoru no mutes.
 4. Aizturiet elpu 5 līdz 10 sekundes vai tik ilgi, cik tas ir komfortabli.
 5. Lēnām izelpojiet.
 - Neizelpojiet inhalatorā.
- Ja neesat pārliecināts, vai lietojat devu pareizi, sazinieties ar farmaceitu vai ārstu.

C.3. Aizvēršana

1. Novietojiet inhalatoru atpakaļ vertikālā stāvoklī un pilnībā aizveriet vāciņu.

2. Pārbaudiet, vai skaitlis devu skaitītāja lodziņā ir samazinājies par vienu vienību.



- Ja neesat pārliecināts, vai devu skaitītājs pēc ieelpošanas ir samazinājies par vienu vienību, pagaidiet līdz nākamajai paredzētajai devai un lietojiet to kā parasti. Nelietojiet papildu devu.

3. Ja Jums jālieto vēl viena deva, atkārtojiet C.1.–C.3. darbību.

D. Tīrīšana

- Parasti inhalatora tīrīšana nav nepieciešama.
- Ja nepieciešams, inhalatoru pēc lietošanas var notīrīt ar sausu drānu vai salveti.
 - **Netīriet** inhalatoru ar ūdeni vai citiem šķidrumiem. Uzglabājiet to sausā vietā.

Ja esat lietojis Trimbow vairāk nekā noteikts

Ir svarīgi vienmēr lietot zāļu devas saskaņā ar ārsta norādījumiem. Nepārsniedziet nozīmēto devu bez konsultēšanās ar ārstu.

Ja lietojat vairāk Trimbow nekā noteikts, Jums var rasties 4. punktā aprakstītās blakusparādības.

Pastāstiet ārstam, ja esat lietojis Trimbow vairāk nekā noteikts un Jums rodas kāds no šiem simptomiem. Jūsu ārsts var vēlēties nozīmēt Jums asins analīzes.

Ja esat aizmirsis lietot Trimbow

Lietojiet zāles, tiklīdz to atceraties. Ja gandrīz pienācis laiks nākamajai devai, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo inhalāciju paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu.

Ja pārtraucat lietot Trimbow

Ir svarīgi lietot Trimbow katru dienu. Nepārtrauciet Trimbow lietošanu un nesamaziniet devu, pat ja jūtaties labāk vai nav simptomu. Ja vēlaties to darīt, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot Trimbow, pastāv tūlītējas elpas trūkuma un sēkšanas pastiprināšanās risks, ko sauc par paradoksālu bronhospazmu (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem). Ja tas notiek, nepieciešams nekavējoties pārtraukt Trimbow lietošanu un izmantot savu ātras darbības „atvieglotāju” inhalatoru, lai mazinātu elpas trūkumu un sēkšanu. Nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam

- ja Jums ir alerģiskas reakcijas, piemēram, alerģiskas ādas reakcijas, nātrene, ādas nieze, izsitumi uz ādas (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem), ādas apsārtums, ādas vai gļotādu tūska, it īpaši acu, sejas, lūpu un rīkles apvidū (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);

- ja Jums ir sāpes vai diskomforts acī, īslaicīga redzes miglošanās, oreols ap gaismas avotu vai krāsainas halucinācijas kombinācijā ar acs ābola apsārtumu. Tas var liecināt par akūtu slēgtā kakta glaukomas lēkmi (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem).

Pastāstiet ārstam, ja Trimbow lietošanas laikā Jums rodas jebkas no tālāk minētā, jo tie varētu būt plaušu infekcijas simptomi (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis vai drebuļi;
- pastiprināta gļotu veidošanās, gļotu krāsas izmaiņas;
- klepus pastiprināšanās vai elpošanas grūtību pastiprināšanās.

Iespējamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši to sastopamības biežumam.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- kakla iekaisums;
- iesnas vai aizlikts deguns un šķavas;
- sēnīšu izraisītas infekcijas mutes dobumā. Mutes izskalošana ar ūdeni, to nenorijot, vai zobu tīrīšana tūlīt pēc inhalācijas var palīdzēt novērst šīs blakusparādības;
- aizsmakums;
- galvassāpes;
- urīnceļu infekcija.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- | | |
|---|--|
| • gripa; | • rīkles kairinājums; |
| • deguna blakusdobumu iekaisums; | • asiņošana no deguna; |
| • nieze degunā, iesnas vai aizlikts deguns | • rīkles apsārtums; |
| • sēnīšu izraisītas infekcijas (rīklē vai barības vadā); | • sausuma sajūta mutē; |
| • sēnīšu izraisītas maksts infekcijas; | • caureja; |
| • nemiers; | • rīšanas traucējumi; |
| • trīce; | • slikta dūša; |
| • reibonis; | • gremošanas traucējumi; |
| • izmainīta vai pavājināta garšas sajūta; | • diskomforta sajūta kuņģī pēc ēšanas; |
| • tirpšana; | • dedzinoša sajūta lūpās; |
| • auss iekaisums; | • zobu kariess; |
| • neregulāra sirdsdarbība; | • izsitumi uz ādas, nātrene, ādas nieze; |
| • izmaiņas elektrokardiogrammā (sirds elektriskās aktivitātes pierakstā); | • mutes dobuma gļotādas iekaisums ar čūlām vai bez tām; |
| • neparasti ātra sirdsdarbība un sirds ritma traucējumi; | • pastiprināta svīšana; |
| • sirdsklauves (neparasta sirdsdarbība); | • muskuļu krampji un sāpes muskuļos; |
| • sejas pietvīkums; | • sāpes rokās vai kājās; |
| • pastiprināta asins piegāde dažos ķermeņa audos; | • sāpes krūškurvja muskuļos, kaulos vai locītavās; |
| • astmas lēkme; | • nogurums; |
| • klepus un produktīvs klepus; | • paaugstināts asinsspiediens; |
| | • strauja dažu asins sastāvdaļu līmeņa samazināšanās: noteikta veida balto asins šūnu jeb granulocītu, kālija vai kortizola; |
| | • dažu asins sastāvdaļu līmeņa paaugstināšanās: C-reaktīvā proteīna līmenis, trombocītu skaits, insulīna, brīvo taukskābju vai ketonvielu līmenis. |

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- sēnīšu izraisītas krūškurvja infekcijas;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (nepietiekošs vai pārmērīgi ilgs miegs);
- sāpes krūškurvī;
- sajūta, ka ir izlaisti sirdspuksti vai ir papildu sirdspuksti, neparasti lēna sirdsdarbība;
- astmas pasliktināšanās;
- asins noplūde asinsvadu apkārtējos audos;
- pazemināts asinsspiediens;
- vājums;
- sāpes mutes dobuma aizmugures daļā un rīklē;
- rīkles iekaisums;
- sausa rīkle;
- sāpīga un bieža urinācija;
- apgrūtināta urinācija un sāpes urinācijas laikā;
- nieru iekaisums.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

- zems noteiktu asins šūnu jeb trombocītu skaits;
- elpas trūkuma sajūta vai aizdusa;
- roku un pēdu tūska;
- augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- neskaidra redze.

Inhalējamo kortikosteroīdu lietošana lielās devās ilgu laiku ļoti retos gadījumos var izraisīt iedarbību uz organismu:

- virsnieru dziedzeru darbības traucējumus (adrenosupresiju);
- samazinātu kaulu mineralizācijas blīvumu (kaulu stipruma samazināšanās);
- acs lēcas apduļķošanos (katarakta).

Trimbow nesatur lielu inhalējamā kortikosteroīda devu, tomēr ārsts varētu vēlēt laiku pa laikam pārbaudīt kortizola līmeni asinīs.

Lietojot inhalējamus kortikosteroīdus lielās devās un ilgu laiku, iespējamās arī zemāk minētās blakusparādības, bet to sastopamības biežums nav zināms (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- depresija;
- uztraukums, nervozitāte, pārmērīgs uzbudinājums vai aizkaitināmība.

Šīs blakusparādības visdrīzāk iespējamās bērniem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Trimbow

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt inhalatoru oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma, un izņemt no maisiņa tikai tieši pirms pirmās lietošanas.

Pēc pirmās maisiņa atvēršanas zāles jāizlieto 6 nedēļu laikā un jāuzglabā sausā vietā. Izmantojiet etiķeti, kas atrodas uz kartona kastītes, lai pierakstītu maisiņa pirmās atvēršanas datumu un pielīmējiet šo etiķeti inhalatora apakšā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Trimbow satur

Aktīvās vielas ir: beklometazona dipropionāts, formoterola fumarāta dihidrāts un glikopironijs.

Katra piegādātā deva (deva, kas izdalās caur iemutni) satur 88 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 5 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 9 mikrogramus glikopironija (11 mikrogramu glikopironija bromīda veidā).

Katra dozētā deva satur 100 mikrogramus beklometazona dipropionāta, 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta un 10 mikrogramus glikopironija (12,5 mikrogramu glikopironija bromīda veidā).

Citas sastāvdaļas ir: laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu) un magnija stearāts.

Trimbow ārējais izskats un iepakojums

Trimbow ir balts līdz gandrīz balts inhalācijas pulveris.

Tas ir pieejams baltā plastmasas inhalatorā, ko sauc par NEXThaler, ar pelēku iemutņa vāciņu un inhalācijas devu skaitītāju.

Katrs inhalators ir iepakots noslēgtā aizsargmaisiņā.

Trimbow ir pieejams iepakojumos, kas satur vienu inhalatoru, un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur divus vai trīs inhalatorus ar 120 inhalāciju devām katrā (120, 240 vai 360 inhalāciju devas). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

Ražotājs:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Itālija

Chiesi SAS

2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi

41260 La Chaussée Saint Victor

Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigiē/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

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

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.