

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trimbow 87 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En dostavljen odmerek (količina, ki zapusti ustnik) vsebuje 87 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija (v obliki 11 mikrogramov glikopironijevega bromida).

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija (v obliki 12,5 mikrograma glikopironijevega bromida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo Trimbow vsebuje 8,856 mg etanola na sprožitev.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska raztopina pod tlakom

Brezbarvna do rumenkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)

Vzdrževalno zdravljenje pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko KOPB, ki ni ustrezno zdravljena s kombinacijo inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ ali s kombinacijo dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ in dolgodelujočega antagonist muskarinskih receptorjev (za učinke na obvladovanje simptomov in preprečevanje poslabšanja glejte poglavje 5.1).

Astma

Vzdrževalno zdravljenje astme pri odraslih, pri katerih astma ni ustrezno nadzorovana z vzdrževalnim zdravljenjem s kombinacijo dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ ter srednjih odmerkov inhalacijskega kortikosteroida in ki so imeli v preteklem letu eno ali več poslabšanj astme.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek sta dve inhalaciji dvakrat na dan.

Največji odmerek sta dve inhalaciji dvakrat na dan.

Bolnikom je treba svetovati, naj vzamejo zdravilo Trimbow vsak dan, tudi če so asimptomatski.

Če se v obdobju med odmerki pojavijo simptomi, je treba za takojšnje olajšanje uporabiti kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta₂.

Astma

Pri izbiri jakosti začetnega odmerka zdravila Trimbrow (87/5/9 mikrogramov ali 172/5/9 mikrogramov) je treba upoštevati resnost bolezni pri bolnikih, njihovo predhodno zdravljenje astme, vključno z odmerkom inhalacijskega kortikosteroida (ICS, inhaled corticosteroid), ter trenutni nadzor nad simptomi astme pri bolnikih in tveganje poslabšanja v prihodnosti.

Postopno zmanjševanje zdravljenja

Bolnike mora redno ponovno ocenjevati zdravnik, da odmerki beklometazona/formoterola/glikopironija ostanejo optimalni in se spremenijo samo po nasvetu zdravnika. Odmerke je treba titrirati do najnižjih odmerkov, s katerimi se lahko učinkovito nadzoruje simptome astme.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

Zdravilo Trimbrow se lahko uporablja v priporočenem odmerku pri bolnikih z blago (stopnjo glomerularne filtracije [GFR] od ≥ 50 do < 80 ml/min/1,73 m²) do zmerno (GFR od ≥ 30 do < 50 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic. Uporaba pri bolnikih s hudo (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo (GFR < 15 ml/min/1,73 m²), ki zahteva dializno zdravljenje, zlasti v povezavi s pomembnim zmanjšanjem telesne mase, je možna le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Relevantnih podatkov o uporabi zdravila Trimbrow pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni, zato je treba zdravilo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

KOPB

Zdravilo Trimbrow ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji (pri otrocih, starih do 18 let) za indikacijo KOPB.

Astma

Varnost in učinkovitost zdravila Trimbrow pri pediatrični populaciji (bolniki, stari do 18 let) še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za inhaliranje.

Za zagotovitev pravilne uporabe zdravila mora zdravnik ali drug zdravstveni delavec bolniku pokazati, kako se inhalator pravilno uporablja, nato pa redno preverjati ustreznost bolnikove tehnike inhaliranja (glejte spodnja "Navodila za uporabo"). Bolniku je treba svetovati, da natančno prebere Navodilo za uporabo in sledi napotkom v navodilu.

To zdravilo je opremljeno s števcem odmerkov ali kazalnikom odmerkov, ki je na zadnji strani inhalatorja in kaže, koliko sprožitev je še ostalo. Pri tlačnem vsebniku s 60 in 120 sprožitvami vsak bolnikov pritisk na vsebnik sprosti razpršek raztopine, števec pa se pomakne za eno navzdol. Pri tlačnem vsebniku s 180 sprožitvami se z vsakim bolnikovim pritiskom na vsebnik sprosti razpršek raztopine, kazalnik pa se malo zasuje, število preostalih razprškov pa je prikazano v intervalih po 20.

Bolniku je treba naročiti, naj pazi, da mu inhalator ne pade iz rok, ker to lahko povzroči odštevanje števca.

Navodila za uporabo

Priprava inhalatorja

Pred prvo uporabo inhalatorja naj bolnik sproži en odmerek v zrak, da preveri, ali inhalator deluje pravilno (priprava). Pred pripravo tlačnega vsebnika s 60, 120 ali 180 sprožitvami mora števec/kazalnik odmerkov kazati 61, 121 oz. 180. Po pripravi mora števec/kazalnik odmerkov kazati 60, 120 ali 180.

Uporaba inhalatorja

Bolnik naj med vdihavanjem iz inhalatorja stoji ali vzravnano sedi. Sledi naj naslednjim korakom.

POMEMBNO: bolnik naj korakov od 2 do 5 ne opravi prehitro:

1. Bolnik naj z ustnika sname zaščitni pokrovček in preveri, ali je ustnik čist in brez prahu ali umazanije ali drugih tujkov.
2. Bolnik naj izdihne počasi in čim bolj globoko, kolikor je le mogoče, da izprazni pljuča.
3. Bolnik naj drži inhalator navpično, tako da je telo inhalatorja obrnjeno navzgor, in vstavi ustnik med zobe, vendar ga ne sme ugrizniti. Z ustnicami naj objame ustnik, jezik naj bo plosko pod njim.
4. Sočasno naj bolnik počasi in globoko vdihne skozi usta, da se pljuča napolnijo z zrakom (to naj traja približno 4 – 5 sekund). Takoj po začetku vdihavanja naj bolnik čvrsto pritisne zgornji del tlačnega vsebnika, da sprostí en razpršek.
5. Bolnik naj zadrži dih, dokler mu to ne postane neprijetno, nato vzame inhalator iz ust in počasi izdihne. Bolnik ne sme izdihniti v inhalator.
6. Bolnik naj nato preveri števec odmerkov ali kazalnik odmerkov in se prepriča, da se je ustrezno premaknil.

Za vdihavanje drugega razprška naj bolnik približno 30 sekund drži inhalator navpično in ponovi korake od 2 do 6.

Če se po inhalaciji iz inhalatorja ali ustnih kotov pojavi meglica, mora bolnik postopek ponoviti od 2. koraka dalje.

Po uporabi naj bolnik inhalator zapre z zaščitnim pokrovčkom ustnika in preveri števec oz. kazalnik odmerkov.

Po inhaliranju naj si bolnik izpere usta, grgra vodo brez požiranja ali si umije zobe (glejte tudi poglavje 4.4).

Kdaj je potreben nov inhalator

Bolniku je treba svetovati, da si priskrbi nov inhalator, ko števec ali kazalnik odmerkov kaže številko 20. Ko števec ali kazalnik odmerkov pokaže 0, mora bolnik inhalator prenehati uporabljati, saj preostali razprški v njem morda ne bodo zadoščali za poln odmerek.

Dodatna navodila za posebne skupine bolnikov

Bolniki s šibkimi rokami bodo inhalator morda lažje držali z obema rokama. V ta namen je treba kazalca položiti na vrh, palca pa na dno tlačnega vsebnika.

Bolniki, ki s težavo uskladijo sprožitev aerosola z vdihavanjem, lahko uporabljajo nastavek AeroChamber Plus, ki mora biti pravilno očiščen, kot je opisano v priloženem navodilu. Zdravnik ali farmacevt mora bolnikom svetovati o pravilni uporabi in negi inhalatorja in nastavka ter o tehniki preverjanja zagotovitve optimalne dostave inhalirane učinkovine v pljuča. Bolnik lahko to doseže z nastavkom AeroChamber Plus v enem neprekinjenem počasnem in globokem vdihu skozi nastavek in brez prekinitev med sprožitvijo in inhalacijo. Druga možnost je, da bolnik po sprožitvi preprosto vdihava in izdihava (skozi usta), kot navaja navodilo za nastavek, da s tem dobi zdravilo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Čiščenje

Za redno čiščenje inhalatorja mora bolnik vsak teden sneti pokrov z ustnika in ustnik od zunaj in znotraj obrisati s suho krpo. Tlačnega vsebnika naj ne ločuje od sprožilca in naj za čiščenje ustnika ne uporablja vode ali drugih tekočin.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ni za akutno uporabo

To zdravilo ni indicirano za zdravljenje akutnih epizod bronhospazmov ali za zdravljenje akutnega poslabšanja bolezni (tj. kot rešilno zdravljenje).

Preobčutljivost

Po jemanju zdravila so poročali o takojšnjih preobčutljivostnih reakcijah. Če se pojavijo znaki, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti angioedem (vključno s težavami pri dihanju ali požiranju, oteklostjo jezika, ustnic in obraza), urtikarijo ali kožni izpuščaj, je treba zdravljenje takoj prekiniti in uvesti drugo zdravljenje.

Paradoksni bronhospazem

Paradoksni bronhospazem se lahko pojavi s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in kratke sape po odmerjanju. To je treba takoj zdraviti s hitro delujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem (olajševalcem). Zdravljenje je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je to potrebno.

Poslabšanje bolezni

Priporoča se, da se zdravljenje ne prekine nenadoma. Če bolniki menijo, da zdravljenje ni učinkovito, naj zdravljenje nadaljujejo, vendar naj poiščejo medicinski nasvet. Povečana uporaba olajševalnih bronhodilatatorjev kaže na slabšanje osnovne bolezni, zato je treba zdravljenje ponovno oceniti. Nenadno ali napredujoče slabšanje simptomov je lahko življenjsko ogrožajoče, zato mora bolnika nujno pregledati zdravnik.

Kardiovaskularni učinki

Zaradi prisotnosti dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ in dolgodelujočega antagonistu muskarinskih receptorjev je treba zdravilo Trimbrow uporabljati previdno pri bolnikih s srčnimi aritmijami, zlasti z atrioventrikularnim blokom tretje stopnje in tahiaritmijami (pospešeno in/ali nepravilno bitje srca, vključno z atrijsko fibrilacijo), idiopatsko subvalvularno aortno stenozo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, hudo boleznijo srca (zlasti akutni miokardni infarkt, ishemična bolezen srca, kongestivno srčno popuščanje), okluzivnimi boleznimi žilja (zlasti arterioskleroza), arterijsko hipertenzijo in anevrizmo.

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov z znanim podaljšanjem intervala QTc ali sumom nanj (QTc > 450 milisekund za moške ali > 470 milisekund za ženske), bodisi prirojenim ali povzročenim z zdravili. Bolniki z diagnozo opisanih kardiovaskularnih bolezni so bili izključeni iz kliničnih študij z zdravilom Trimbrow. Omejeni podatki pri astmatičnih bolnikih s sočasnimi kardiovaskularnimi boleznimi ali dejavniki tveganja kažejo, da je pri teh bolnikih tudi večje tveganje za neželene učinke, kot so lokalne glivične okužbe ali disfonija (glejte poglavje 4.8).

Če je načrtovana anestezija s halogeniranimi anestetiki, je treba zagotoviti, da se zdravilo Trimbrow ne uporabi vsaj 12 ur pred začetkom anestezije, saj obstaja tveganje srčnih aritmij.

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov s tirotoksikozo, sladkorno boleznijo, feokromocitomom in nezdravljeno hipokaliemijo.

Pljučnica pri bolnikih s KOPB

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opazili večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroida, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah.

Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico znotraj skupine inhalacijskih kortikosteroidnih zdravil razlikuje.

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB.

Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizek indeks telesne mase (ITM) in huda oblika KOPB.

Sistemske učinki kortikosteroidov

Pri vseh inhalacijskih kortikosteroidih se lahko pojavijo sistemske učinki, zlasti ob velikih odmerkih, ki se jih jemlje dolgo časa. Dnevni odmerek zdravila Trimbrow ustreza srednjemu odmerku inhalacijskega kortikosteroida; poleg tega so ti učinki bistveno manj verjetni med uporabo inhalacijskih kortikosteroidov kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemske učinki vključujejo: Cushingov sindrom, z njim povezane značilnosti, supresija delovanja nadledvičnih žlez, upočasnitev rasti, zmanjšanje mineralne gostote kosti in redkeje vrsto psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (zlasti pri otrocih). Zato so redni pregledi bolnikov pomembni, odmerek inhalacijskih kortikosteroidov pa je treba zmanjšati na najmanjši odmerek, ki še zagotavlja učinkovit nadzor nad astmo (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Trimbrow je treba pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo ter pri bolnikih z glivično in virusno okužbo dihal uporabljati previdno.

Hipokaliemija

Zdravljenje z agonistom adrenergičnih receptorjev beta₂ lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo. To lahko povzroči neželene kardiovaskularne učinke. Posebna pozornost se svetuje pri bolnikih s hudo boleznijo, ker lahko hipoksija stopnjuje ta učinek. Hipokaliemijo lahko okrepi tudi sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki lahko inducirajo hipokaliemijo, kot so derivati ksantina, steroidi in diuretiki (glejte poglavje 4.5).

Previdnost se priporoča tudi pri uporabi številnih olajševalnih bronhodilatatorjev. V takih situacijah se priporoča nadziranje serumske koncentracije kalija.

Hiperglikemija

Inhaliranje formoterola lahko povzroči povišanje ravni glukoze v krvi. Zato je treba med zdravljenjem spremljati ravni glukoze v krvi po uveljavljenih smernicah za bolnike s sladkorno boleznijo.

Antiholinergični učinek

Glikopironij je treba pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem, prostatično hiperplazijo ali zastajanjem urina uporabljati previdno. Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem in jim naročiti, naj prenehajo zdravljenje in se takoj posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo ti znaki ali simptomi.

Prav tako se zaradi antiholinergičnega učinka glikopironija dolgotrajnega sočasnega dajanja z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergike, ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s hudo okvaro ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, vključno s tistimi s končno ledvično odpovedjo, ki zahteva dializno zdravljenje, zlasti če je povezana s pomembnim zmanjšanjem telesne mase, se lahko zdravilo Trimbow uporablja le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 5.2). Te bolnike je treba spremljati zaradi možnih neželenih učinkov.

Bolniki s hudo okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se lahko zdravilo Trimbow uporablja le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 5.2). Te bolnike je treba spremljati zaradi možnih neželenih učinkov.

Preprečevanje orofaringealnih okužb

Z namenom zmanjšanja orofaringealnih okužb s kandido je treba bolnikom svetovati, da si usta izperejo z vodo ali jo grgrajo, a naj je ne pogoltnejo, ali da si po inhaliranju predpisanega odmerka umijejo zobe.

Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Postopno zmanjševanje zdravljenja

Bolnike mora redno ponovno ocenjevati zdravnik, da odmerki beklometazona/formoterola/glikopironija ostanejo optimalni in se spremenijo samo po nasvetu zdravnika. Odmerke je treba titrirati do najnižjih odmerkov, s katerimi se lahko učinkovito nadzoruje simptome astme.

Vsebnost etanola

Zdravilo vsebuje 8,856 mg etanola na sprožitev, kar ustreza 17,712 mg na odmerek iz dveh sprožitvev. Obstaja teoretična možnost za interakcije, zlasti pri občutljivih bolnikih, ki jemljejo disulfiram ali metronidazol.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Ker se glikopironij izloča v glavnem skozi ledvice, se lahko pojavijo interakcije z zdravili, ki vplivajo na mehanizem ledvičnega izločanja (glejte poglavje 5.2). Učinek zaviranja organskega kationskega prenašalca (z uporabo cimetidina kot primarnega zaviralca prenašalcev OCT2 in MATE1) v ledvicah na dispozicijo inhaliranega glikopironija je pokazal omejeno povečanje skupne sistemske izpostavljenosti (AUC_{0-t}) za 16 % in majhno zmanjšanje ledvičnega izločanja za 20 % zaradi sočasnega dajanja cimetidina.

Beklometazon je manj odvisen od presnove s pomočjo encimov CYP3A kot nekateri drugi kortikosteroidi in na splošno medsebojno delovanje ni verjetno, vendar ni mogoče izključiti možnosti sistemskih učinkov pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A (npr. ritonavirja, kobicistata), zato se pri uporabi tovrstnih zdravil priporočata previdnost in ustrezno spremljanje.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

V povezavi s formoterolom

Nekardioselektivnim zaviralcem beta-adrenergičnih receptorjev (vključno s kapljicami za oko) se je treba pri bolnikih, ki uporabljajo inhalacijski formoterol, izogniti. Če se dajejo zaradi nujnih razlogov, se učinek formoterola zmanjša ali izniči.

Sočasna uporaba drugih beta-adrenergičnih zdravil ima lahko aditivni učinek, zato je pri predpisovanju drugih beta-adrenergičnih zdravil sočasno s formoterolom potrebna previdnost.

Sočasno zdravljenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, antihistaminiki, zaviralci monoaminooksidaze, tricikličnimi antidepresivi in fenotiazini lahko podaljša interval QT in poveča tveganje ventrikularnih aritmij. Poleg tega lahko L-dopa, L-tiroksin, oksitocin in alkohol zmanjšajo toleranco srca za simpatikomimetike beta₂.

Sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, lahko pri bolnikih sproži hipertenzivno reakcijo.

Pri tistih bolnikih, ki sočasno dobijo anestetik iz skupine halogeniranih ogljikovodikov, je večja nevarnost pojava aritmij.

Sočasno zdravljenje z derivati ksantina, steroidi ali diuretiki lahko še okrepi morebitno hipokaliemično delovanje agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, zdravljenih z digitalisovimi glikozidi, lahko hipokaliemija poveča nagnjenost k motnjam srčnega ritma.

V povezavi z glikopironijem

Dolgotrajnega sočasnega dajanja zdravila Trimbow z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergike, niso preučili in se zato ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri ljudeh ni izkušenj ali dokazov o varnosti uporabe pogonskega plina norflurana (HFA134a) med nosečnostjo ali dojenjem. Vendar pa študije učinka HFA134a na sposobnost razmnoževanja in razvoj zarodka/plodu pri živalih niso pokazale klinično pomembnih neželenih učinkov.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Trimbow pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Znano je, da glukokortikoidi povzročajo učinke v zgodnji gestacijski fazi, medtem ko imajo beta₂-simpatomimetiki, kot je formoterol, tokolične učinke. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo in med porodom uporabi zdravila Trimbow bolje izogibati.

Zdravilo Trimbow se lahko med nosečnostjo uporablja le, če so pričakovane koristi za mater večje od možnega tveganja za zarodek. Pri dojenčkih in novorojenčkih, rojenim materam, ki so prejele večje odmerke, je treba zato spremljati pojav zaviranja nadledvičnih žlez.

Dojenje

Ni relevantnih kliničnih podatkov o uporabi zdravila Trimbow med dojenjem pri ljudeh.

Glukokortikoidi se izločajo v materino mleko. Razumno je predvidevati, da se tudi beklometazondipropionat in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ni znano, ali se formoterol ali glikopironij (vključno z njunimi presnovki) izločata v materino mleko, a so ju zaznali v mleku živali v laktaciji. Antiholinergiki kot glikopironij lahko zavrejo laktacijo. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Trimbow, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Specifičnih študij varnosti zdravila Trimbow glede plodnosti pri ljudeh niso izvedli. Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Trimbow nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih s KOPB oz. astmo so bili: disfonija (0,3 % oz. 1,5 %) in oralna kandidiaza (0,8 % oz. 0,3 %), ki sta normalno povezani z inhalacijskimi kortikosteroidi; mišični spazmi (0,4 % oz. 0,2 %), ki se lahko pripišejo sestavini dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ in suha usta (0,4 % oz. 0,5 %), kar je običajni antiholinergični učinek.

Pri bolnikih z astmo neželeni učinki običajno prevladujejo v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja in postanejo manj pogosti pri dolgoročni uporabi (po 6 mesecih zdravljenja).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavili v kliničnih študijah in izkušnjah v obdobju trženja zdravila, in so povezani z beklometazondipropionatom/formoterolom/glikopironijem, in seznam neželenih učinkov za posamezne sestavine na trgu so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100); redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem po MedDRA | Neželeni učinek | Pogostnost neželenih učinkov |
|--------------------------------------|---|-------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | pljučnica (pri bolnikih s KOPB), faringitis, oralna kandidiaza, okužba sečil ¹ , nazofaringitis ¹ | pogosti |
| | gripa ¹ , oralna glivična okužba, orofaringealna kandidiaza, ezofagealna kandidiaza, glivični (oro)faringitis, sinusitis ¹ , rinitis ¹ , gastroenteritis ¹ , vulvovaginalna kandidiaza ¹ | občasni |
| | okužbe spodnjih dihal (glivične) | redki |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | granulocitopenija ¹ | občasni |
| | trombocitopenija ¹ | zelo redki |
| Bolezni imunskega sistema | alergijski dermatitis ¹ | občasni |
| | preobčutljivostne reakcije, vključno z eritemom, edemom ustnic, obraza, oči in faringealnim edemom | redki |
| Bolezni endokrinega sistema | supresija nadledvične žleze ¹ | zelo redki |
| Presnovne in prehranske motnje | hipokaliemija, hiperglikemija | občasni |
| | zmanjšan apetit | redki |

| Organski sistem po MedDRA | Neželeni učinek | Pogostnost neželenih učinkov |
|---|--|------------------------------|
| Psihiatrične motnje | nemir ¹ | občasni |
| | psihomotorična hiperaktivnost ¹ , motnje spanja ¹ , anksioznost, depresija ¹ , agresija ¹ , spremenjeno vedenje (predvsem pri otrocih) ¹ | neznana pogostnost |
| | nespečnost | redki |
| Bolezni živčevja | glavobol | pogosti |
| | tremor, omotica, disgevizija ¹ , hipoestezija ¹ | občasni |
| | hipersomnija | redki |
| Očesne bolezni | zamegljen vid ¹ (glejte tudi poglavje 4.4) | neznana pogostnost |
| | glavkom ¹ , katarakta ¹ | zelo redki |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | otosalpingitis ¹ | občasni |
| Srčne bolezni | atrijska fibrilacija, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, tahikardija, tahiaritmija ¹ , palpitanje | občasni |
| | angina pectoris (stabilna ¹ in nestabilna), ekstrasistole (ventrikularne ¹ ali supraventrikularne), nodalni ritem, sinusna bradikardija | redki |
| Žilne bolezni | hiperemija ¹ , vročinski oblivi ¹ , hipertenzija | občasni |
| | ekstravazacija krvi | redki |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | disfonija | pogosti |
| | astmatska kriza ¹ , kašelj, produktivni kašelj ¹ , draženje žrela, epistaksa ¹ , faringealni eritem | občasni |
| | paradoksní bronhospazem ¹ , poslabšanje astme, orofaringealna bolečina, faringealno vnetje, suho žrelo | redki |
| Bolezni prebavil | dispneja ¹ | zelo redki |
| | driska ¹ , suha usta, disfagija ¹ , navzea ¹ , dispepsija ¹ , skeleč občutek na ustnicah ¹ , zobni karies ¹ , (aftozni) stomatitis | občasni |
| Bolezni kože in podkožja | izpuščaji ¹ , urtikarija, pruritus, hiperhidroza ¹ | občasni |
| | angioedem ¹ | redki |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | mišični spazem, mialgija, bolečine v okončinah ¹ , mišično-skeletna bolečina v prsnem košu ¹ | občasni |
| | zaostanek v rasti ¹ | zelo redki |
| Bolezni sečil | disurija, retencija urina, nefritis ¹ | redki |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | utrujenost ¹ | občasni |
| | astenija | redki |
| | periferni edem ¹ | zelo redki |
| Preiskave | zvečanje ravni C-reaktivnega proteina ¹ , počano število trombocitov ¹ , zvečanje vrednosti prostih maščobnih kislin ¹ , zvečanje ravni insulina v krvi ¹ , zvečanje vrednosti ketonskih teles v krvi ¹ , zmanjšanje ravni kortizola ¹ | občasni |
| | zvišanje krvnega tlaka ¹ , znižanje krvnega tlaka ¹ | redki |
| | zmanjšanje kostne gostote ¹ | zelo redki |

¹ Neželeni učinki, poročani v povzetku glavnih značilnosti zdravila za vsaj eno od posamičnih sestavin, ki pa jih niso opazili med neželenimi učinki v kliničnem razvoju zdravila Trimbrow

Med neželenimi učinki, ki so jih opazili, so naslednji običajno povezani z:

Beklometazondipropionatom

Pljučnica, oralna glivična okužba, glivična okužba spodnjih dihal, disfonija, draženje žrela, hiperglikemija, psihiatrične motnje, zmanjšanje ravni kortizola, zamegljen vid;

Formoterolom

Hipokaliemija, hiperglikemija, tremor, palpitacije, mišični spazmi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, zvišanje krvnega tlaka, znižanje krvnega tlaka, atrijska fibrilacija, tahikardija, tahiaritmija, angina pectoris (stabilna in nestabilna), ventrikularne ekstrasistole, nodalni ritem;

Glikopironijem

Glavkom, atrijska fibrilacija, tahikardija, palpitacije, suha usta, zobni karies, disurija, retencija urina, okužba sečil.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila Trimbow lahko povzroči znake in simptome zaradi farmakološkega delovanja posamičnih sestavin, vključno s tistimi, ki se pojavijo pri prevelikem odmerjanju drugih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ ali antiholinergikov in so skladni z znanimi učinki razreda inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). Če pride do prevelikega odmerjanja je treba bolnikove simptome zdraviti podporno in bolnika ustrezno spremljati, kot je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergiški v kombinaciji z antiholinergiki, vključno s kortikosteroidi v trojnih kombinacijah, oznaka ATC: R03AL09.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Trimbow vsebuje beklometazondipropionat, formoterol in glikopironij (kombinacija BDP/FF/G) v obliki raztopine, iz katere nastane aerosol z izredno majhnimi delci s srednjim masnim aerodinamičnim premerom (MMAD - *mass median aerodynamic diameter*) približno 1,1 mikrometra in kodepozicijo treh učinkovin. Aerosolni delci zdravila Trimbow so povprečno veliko manjši kot delci v formulacijah, ki niso v obliki izredno majhnih delcev. Beklometazondipropionat v obliki izredno majhnih delcev ima veliko močnejši učinek kot formulacije, kjer porazdelitev ni v obliki izredno majhnih delcev (100 mikrogramov beklometazondipropionata v obliki izredno majhnih delcev v zdravilu Trimbow ustreza 250 mikrogramom beklometazondipropionata v formulacijah, ki niso v obliki izredno majhnih delcev).

Beklometazondipropionat

V priporočenih odmerkih inhalirani beklometazondipropionat deluje v pljučih glukokortikoidno protivnetno. Glukokortikoidi se obsežno uporabljajo za zaviranje vnetij pri kroničnih vnetnih boleznih dihalnih poti. Njihovo delovanje poteka z vezavo na glukokortikoidne receptorje v citoplazmi, kar poveča transkripcijo genov, ki kodirajo protivnetne proteine.

Formoterol

Formoterol je selektivni agonist adrenergičnih receptorjev beta₂, ki pri bolnikih z reverzibilno obstrukcijo dihal povzroči sprostitve gladkih mišic v bronhijih. Bronhodilatacijski učinek se pojavi hitro, od 1 do 3 minut po inhalaciji, in traja 12 ur po uporabi odmerka.

Glikopironij

Glikopironij je dolgodelujoči antagonist muskarinskih receptorjev (antiholinergik) z visoko afiniteto, ki se uporablja za inhaliranje pri bronhodilatatornem zdravljenju. Glikopironij deluje tako, da zavira bronhokonstriktorno delovanje acetilholina na gladke mišične celice v dihalnih poteh, s čimer omogoči dilatacijo dihalnih poti. Glikopironijev bromid je antagonist muskarinskih receptorjev z visoko afiniteto in dokazali so, da je za humane receptorje M3 več kot 4-krat bolj selektiven kot za humane receptorje M2.

Klinična učinkovitost in varnost

KOPB

Faza III kliničnega razvojnega programa pri KOPB, izvedena s kombinacijo BDP/FF/G 87/5/9, je vključevala dve 52-tedenski študiji z aktivno kontrolo. V študiji TRILOGY so primerjali kombinacijo BDP/FF/G s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov, dve inhalaciji dvakrat na dan (1.368 randomiziranih bolnikov). V študiji TRINITY so primerjali kombinacijo BDP/FF/G s tiotropijem 18 mikrogramov praška za inhaliranje, trda kapsula, ena inhalacija enkrat na dan; poleg tega so učinke primerjali s trojno kombinacijo, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov (kar ustreza danemu odmerku 84,6/5,0 mikrograma), dve inhalaciji dvakrat na dan, plus tiotropij 18 mikrogramov prašek za inhaliranje, trda kapsula, ena inhalacija enkrat na dan (2.691 randomiziranih bolnikov). V obe navedeni študiji so bili vključeni bolniki s klinično diagnozo KOPB s hudo do zelo hudo omejitvijo pretoka zraka (FEV_1 manj kot 50 % predvidenega) s simptomi, ocenjenimi z oceno 10 ali več po testu za oceno KOPB (CAT, COPD Assessment Test) in z najmanj enim poslabšanjem KOPB v preteklem letu. Ti dve študiji sta vključevali približno 20 % bolnikov, ki so uporabljali nastavek AeroChamber Plus.

Izvedli so tudi dve študiji faze IIIb v podporo klinični učinkovitosti in varnosti kombinacije BDP/FF/G. TRISTAR je bila 26-tedenska odprta študija, nadzorovana z učinkovino, v kateri so primerjali kombinacijo BDP/FF/G s kombinacijo, sestavljeno iz fiksne kombinacije flutikazona/vilanterola 92/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, ena inhalacija enkrat na dan plus tiotropij 18 mikrogramov prašek za inhaliranje, trda kapsula, ena inhalacija enkrat na dan (1.157 randomiziranih bolnikov). TRIBUTE je bila 52-tedenska študija, nadzorovana z učinkovino, v kateri so primerjali kombinacijo BDP/FF/G s fiksno kombinacijo indakaterola/glikopironija 85/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trda kapsula, ena inhalacija enkrat na dan (1.532 randomiziranih bolnikov). Obe študiji so izvedli s podobno populacijo bolnikov s KOPB kot študiji TRILOGY in TRINITY.

Zmanjšanje poslabšanj KOPB

V primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola je kombinacija BDP/FF/G v 52 tednih zmanjšala stopnjo zmernih/hudih poslabšanj za 23 % (razmerje: 0,41 v primerjavi z 0,53 dogodka na bolnika/leto; $p = 0,005$). V primerjavi s tiotropijem je kombinacija BDP/FF/G v 52 tednih zmanjšala stopnjo zmernih/hudih poslabšanj za 20 % (razmerje: 0,46 v primerjavi z 0,57 dogodka na bolnika/leto; $p = 0,003$). V primerjavi s fiksno kombinacijo indakaterola in glikopironija je kombinacija BDP/FF/G v 52 tednih zmanjšala stopnjo zmernih/hudih poslabšanj za 15 % (razmerje: 0,50 v primerjavi z 0,59 dogodka na bolnika/leto; $p = 0,043$). V primerjavi s tiotropijem je kombinacija BDP/FF/G zmanjšala tudi stopnjo hudih poslabšanj (tj. brez zmernih poslabšanj) za 32 % (razmerje: 0,067 v primerjavi z 0,098 dogodka na bolnika/leto; $p = 0,017$). V primerjavi kombinacije BDP/FF/G s trojno kombinacijo, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus tiotropija, niso opazili razlik (razmerje zmernih/hudih poslabšanj: 0,46 v primerjavi z 0,45 dogodka na bolnika/leto).

Poleg tega je tako v primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola kot s tiotropijem kombinacija BDP/FF/G značilno podaljšala čas do prvega poslabšanja (razmerje tveganja 0,80 oz. 0,84; $p = 0,020$ oz. 0,015), brez razlik med kombinacijo BDP/FF/G in trojno kombinacijo, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus tiotropija (razmerje tveganja 1,06).

Vpliv na pljučno funkcijo

FEV₁ pred odmerkom

V primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola je kombinacija BDP/FF/G izboljšala FEV₁ pred odmerkom za 81 ml po 26-tedenskem zdravljenju in za 63 ml po 52-tedenskem zdravljenju. V primerjavi s tiotropijem je kombinacija BDP/FF/G izboljšala FEV₁ pred odmerkom za 51 ml po 26-tedenskem zdravljenju in za 61 ml po 52-tedenskem zdravljenju. Ta izboljšanja so bila statistično značilna ($p < 0,001$). V primerjavi s fiksno kombinacijo indakaterola in glikopironija je kombinacija BDP/FF/G izboljšala povprečni FEV₁ pred odmerkom po 52-tedenskem zdravljenju za 22 ml ($p = 0,018$). Podobna izboljšanja so opazili v 26. in 52. tednu, čeprav niso bila statistično pomembna.

V primerjavi kombinacije BDP/FF/G in trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus tiotropija, niso opazili razlik (razlika 3 ml v FEV₁ pred odmerkom po 52 tednih zdravljenja).

FEV₁ 2 uri po odmerku

V primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola je kombinacija BDP/FF/G značilno izboljšala FEV₁ 2 uri po odmerku za 117 ml po 26-tedenskem zdravljenju in za 103 ml po 52-tedenskem zdravljenju ($p < 0,001$). Ta opazovani dogodek so merili le v študiji TRILOGY.

Inspiratorna kapaciteta (IC - *inspiratory capacity*)

V primerjavi s tiotropijem je kombinacija BDP/FF/G značilno izboljšala IC za 39 ml ($p = 0,025$) oz. 60 ml ($p = 0,001$) po 26 oz. 52 tednih zdravljenja. Podobne učinke so opazili, ko so primerjali kombinacijo BDP/FF/G in trojno kombinacijo, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov plus tiotropija. Ta opazovani dogodek so merili le v študiji TRINITY.

Simptomatski izidi

Kombinacija BDP/FF/G je značilno izboljšala dispnejo (merjeno s fokalnim seštevkem indeksa TDI – *Transition Dyspnoea Index*) po 26 tednih zdravljenja v primerjavi z izhodiščem (za 1,71 enot; $p < 0,001$), vendar prilagojena srednja razlika v primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola ni bila statistično značilna (0,21 enot; $p = 0,160$). Analiza odzivnih bolnikov je pokazala, da je imel značilno večji odstotek bolnikov klinično pomembno izboljšanje (fokalni seštevek 1 ali več) po 26 tednih zdravljenja s kombinacijo BDP/FF/G v primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola (57,4 % v primerjavi z 51,8 %; $p = 0,027$). TDI so merili le v študiji TRILOGY.

Kombinacija BDP/FF/G je bila tudi statistično značilno boljša od fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola, od tiotropija in fiksne kombinacije indakaterola in glikopironija v smislu izboljšanja kakovosti življenja (izmerjeno kot skupni seštevek po vprašalniku SGRQ – *Saint George Respiratory Questionnaire*). V primerjavi kombinacije BDP/FF/G in trojne kombinacije, sestavljene iz fiksne kombinacije flutikazona in vilanterola plus tiotropija ni bilo opaznih razlik. Analiza odzivnih bolnikov je pokazala, da je imel značilno večji odstotek bolnikov klinično pomembno izboljšanje (zmanjšanje glede na izhodišče za 4 ali več) po 26 oz. 52 tednih zdravljenja s kombinacijo BDP/FF/G v primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola in s tiotropijem.

Astma

Klinični razvojni program 3. faze pri astmi je vključeval dve randomizirani, dvojno slepi 52-tedenski študiji z aktivno kontrolo, od katerih se je ena izvajala z odmerkom ICS srednje jakosti (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN), druga pa z odmerkom ICS velike jakosti (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Obe študiji so izvedli pri odraslih bolnikih s klinično diagnozo astme, ki niso bili nadzorovani z dvojnimi vzdrževalnim zdravljenjem z uporabo srednjega odmerka (TRIMARAN) ali velikega odmerka (TRIGGER) kombinacije ICS/LABA (rezultat ACQ-7 $\geq 1,5$). Primerni so bili tisti bolniki, ki so imeli vsaj eno poslabšanje astme, zaradi katerega je bilo potrebno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi ali obisk oddelka za nujno pomoč ali hospitalizacija bolnika v prejšnjem letu.

V študiji TRIMARAN so primerjali dva odmerka kombinacije BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579) dvakrat na dan z dvema odmerkoma fiksne kombinacije beklometazondipropionata (BDP) in formoterola (FF) 100/6 mikrogramov (dostavljeni odmerek 84,6/5,0) dvakrat na dan (N = 576). V študiji TRIGGER so primerjali dva odmerka kombinacije BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) dvakrat na dan z dvema odmerkoma samo fiksne kombinacije BDP in FF 200/6 mikrogramov (dostavljeni odmerek 177,7/5,1) dvakrat na dan (N = 576) ali te kombinacije kot dodatka k dvema odmerkoma 2,5 mikrograma tiotropija (N = 288) enkrat na dan v improviziranem odprtem kraku s trojno kombinacijo.

Primarni cilj študij je bilo dokazati superiornost kombinacije BDP/FF/G 87/5/9 ali kombinacije BDP/FF/G 172/5/9 (dve inhalaciji dvakrat na dan) glede na zadevno fiksno dvojno kombinirano zdravilo (srednji ali velik odmerek ICS/LABA) na podlagi soprimarnih opazovanih dogodkov (sprememba vrednosti FEV₁ pred odmerkom od izhodišča do 26. tedna in delež zmernega in hudega poslabšanja v 52 tednih).

Študija TRIGGER se ni izvajala za oceno komparativne učinkovitosti kombinacije BDP/FF/G 172/5/9 v primerjavi z BDP/FF + 2,5 mg tiotropija. Opisni rezultati so v preglednici 1.

Mediana starosti bolnikov, vključenih v dve ključni študiji, je bila 54 let. Manj kot 20 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več in približno 60 % bolnikov je bilo žensk. Med študijo je približno 16 % (TRIMARAN) oz. 23 % (TRIGGER) bolnikov uporabljalo nastavek AeroChamber Plus.

Zmanjšanje poslabšanj astme

V študiji TRIMARAN je kombinacija BDP/FF/G 87/5/9 značilno zmanjšala delež zmernih/hudih poslabšanj v primerjavi s fiksno kombinacijo BDP/FF 100/6 mikrogramov (prilagojeno razmerje deleža 0,846; 95-% IZ [0,725; 0,987]).

V študiji TRIGGER je kombinacija BDP/FF/G 172/5/9 zmanjšala tudi delež zmernih/hudih poslabšanj bolj kot fiksna kombinacija BDP/FF 200/6 mikrogramov, vendar ta učinek ni dosegel statistične značilnosti (prilagojeno razmerje deleža 0,880; 95-% IZ [0,751; 1,030], p = 0,11). Zaradi hierarhičnega testiranja so imeli vsi opazovani dogodki za oceno učinkovitosti v študiji TRIGGER in vnaprej določene analize hudih poslabšanj (združeni podatki iz študij TRIMARAN in TRIGGER) le rezultate za nominalne vrednosti p (preglednica 1).

Podatki študij TRIMARAN in TRIGGER kažejo, da je bil čas do prvega zmernega/hudega poslabšanja (sekundarni opazovani dogodek) v kraku s trojno kombinacijo podaljšan v primerjavi z ustreznim krakom z dvojno kombinacijo.

Učinki na pljučno funkcijo

V obeh študijah je kombinacija BDP/FF/G 87/5/9 in kombinacija BDP/FF/G 172/5/9 po 26 tednih zdravljenja izboljšala parametre pljučne funkcije FEV₁ pred odmerkom (soprimarni opazovani dogodek), peak_{0-3h} FEV₁ in jutranjega največjega pretoka zraka med izdihom (ključna sekundarna opazovana dogodka) v primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov oz. 200/6 mikrogramov. Vsa izboljšanja so bila statistično pomembna (glejte preglednico 1).

Preglednica 1 – Rezultati primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov

| Študija | TRIMARAN | TRIGGER | |
|--|---|---|---|
| Primerjava, ki je bila predmet zanimanja | BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579) v primerjavi z BDP/FF¹ 84,6/5 (N = 576) | BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) v primerjavi z BDP/FF¹ 177,7/5,1 (N = 576) | BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) v primerjavi z BDP/FF¹ 177,7/5,1 + tiotropij 2,5² (N = 288) |
| Primarni opazovani dogodki | | | |
| <i>FEV₁ pred odmerkom po 26 tednih (soprimarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Razlika v zdravljenju | +57 ml | +73 ml | -45 ml |
| Vrednost p | p = 0,008 | p = 0,003* | p = 0,125* |
| <i>Zmerna/huda poslabšanja po 52 tednih (soprimarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Prilagojen delež na bolnika/leto | 1,83 v primerjavi z 2,16 | 1,73 v primerjavi z 1,96 | 1,73 v primerjavi z 1,63 |
| Sprememba deleža | -15,4 % | -12,0 % | +7,0 % |
| Vrednost p | p = 0,033 | p = 0,110 (n.s.) | p = 0,502* |
| Ključni sekundarni in sekundarni opazovani dogodki | | | |
| <i>Peak_{0-3h} FEV₁ po 26 tednih (ključni sekundarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Razlika v zdravljenju | +84 ml | +105 ml | -33 ml |
| Vrednost p | p < 0,001 | p < 0,001* | p = 0,271* |
| <i>Jutranji največji pretok zraka med izdihom (PEF) v 26 tednih (ključni sekundarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Razlika v zdravljenju | +8 l/min | +8 l/min | -0,2 l/min |
| Vrednost p | p < 0,001 | p = 0,001* | p = 0,951* |
| <i>Delež hudih poslabšanj v 52 tednih, združena analiza (ključni sekundarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Prilagojen delež na bolnika/leto | 0,24 v primerjavi z 0,31 | | n.u. |
| Sprememba deleža | -23,0 % | | |
| Vrednost p | p = 0,008* | | |
| <i>Čas do prvega zmernega/hudega poslabšanja v 52 tednih (sekundarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Razmerje ogroženosti | 0,84 | 0,80 | 1,03 |
| Vrednost p | p = 0,022* | p = 0,003* | p = 0,777* |
| <i>Čas do prvega hudega poslabšanja v 52 tednih, združena analiza (sekundarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Razmerje ogroženosti | 0,79 | | n.u. |
| Vrednost p | p = 0,011* | | |

Soprimarni opazovani dogodki (FEV₁ pred odmerkom v 26. tednu in delež zmernih in hudih poslabšanj v 52 tednih) in ključni sekundarni opazovani dogodki (peak_{0-3h} FEV₁ v 26. tednu, jutranja vrednost PEF v 26 tednih in delež hudih poslabšanj [združena analiza študij TRIMARAN in TRIGGER] v 52 tednih) so bili del strategije zmanjševalnega, zaprtega potrditvenega testiranja, zato se je preverjala multipliciteta.

Ker test superiornosti za enega od soprimarnih opazovanih dogodkov v študiji TRIGGER ni dosegel statistične značilnosti, so rezultati za opazovane dogodke za oceno učinkovitosti v študiji TRIGGER in delež hudih poslabšanj (združene analize) nominalne vrednosti p, predstavljene za opisne namene.

Ker v študiji TRIGGER niso ocenjevali primerjalne učinkovitosti kombinacije BDP/FF/G 172/5/9 v primerjavi s kombinacijo BDP/FF 177,7/5,1 plus tiotropij 2,5, ni jasno, ali so opažene razlike dejanski ali naključni rezultati.

n.u. = ni ustrezno

n.s. = ni statistično značilno

¹ = fiksna kombinacija beklometazondipropionata (BDP) plus formoterolijev fumarat (FF)

² = improvizirana odprta skupina

* = nominalne vrednosti p

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Trimbow za vse podskupine pediatrične populacije s KOPB.

Varnost in učinkovitost zdravila Trimbow pri otrocih in mladostnikih z astmo, starih do 18 let, še nista bili dokazani (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Trimbow – fiksna kombinacija

Sistemska izpostavljenost beklometazondipropionatu, formoterolu in glikopironiju so preučili v farmakokinetični študiji, ki so jo opravili pri zdravih prostovoljcih. V študiji so primerjali podatke, pridobljene pri zdravljenju z enkratnim odmerkom zdravila Trimbow (4 inhalacije po 100/6/25 mikrogramov, s formulacijo, ki je ni na trgu in ki vsebuje dvakratno odobreno jakost glikopironija) ali enkratnim odmerkom trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov (4 inhalacije po 100/6 mikrogramov) plus glikopironij (4 inhalacije po 25 mikrogramov). Največja koncentracija v plazmi in sistemska izpostavljenost glavnega presnovka beklometazondipropionata (beklometazon 17-monopropionat) in formoterola sta bili podobni po dajanju fiksne kombinacije ali trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus glikopironija. Za glikopironij je bila največja koncentracija v plazmi podobna po dajanju fiksne kombinacije ali trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus glikopironija, medtem ko je bila sistemska izpostavljenost nekoliko večja po dajanju zdravila Trimbow. Ta študija je preučila tudi morebitne farmakokinetične interakcije med učinkovinami v zdravilu Trimbow na tak način, da je primerjala farmakokinetične podatke, pridobljene po enkratnem odmerku trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus glikopironija ali po enem odmerku posamičnih sestavin beklometazondipropionata /formoterola ali glikopironija. Jasnih dokazov o farmakokinetičnih interakcijah ni bilo, vendar je trojna kombinacija, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus glikopironija, pokazala, da so ravni formoterola in glikopironija v primerjavi s posamičnimi sestavinami začasno nekoliko večje takoj po odmerjanju. Opomba: glikopironija kot posamične učinkovine v formulaciji odmernega inhalatorja pod tlakom, ki je bil uporabljen v farmakokinetičnih študijah, ni na voljo na trgu.

Sorazmernost odmerka sistemske in pljučne izpostavljenosti beklometazondipropionatu so preučili v farmakokinetični študiji, ki so jo izvedli pri zdravih prostovoljcih s formulacijami zdravila Trimbow, ki niso na trgu in vsebujejo dvakratno odobreno jakost glikopironija (v obliki odmerjene količine). V študiji so primerjali podatke, pridobljene po zdravljenju z enkratnim odmerkom (štiri inhalacije) zdravila Trimbow 200/6/25 mikrogramov ali enkratnim odmerkom (štiri inhalacije) zdravila Trimbow 100/6/25 mikrogramov (nobena formulacija ni na trgu in obe vsebujeta dvakratno odobreno jakost glikopironija). Zdravljenje z zdravilom Trimbow 200/6/25 mikrogramov je povzročilo dvakrat večjo sistemska in pljučno izpostavljenost beklometazondipropionatu in njegovemu glavnemu aktivnemu presnovku (beklometazon 17-monopropionatu) v primerjavi z zdravilom Trimbow 100/6/25 mikrogramov, kar je skladno z dvema različnima jakostima dveh formulacij. Sistemska in pljučna izpostavljenost glikopironiju in formoterolu je bila pri obeh oblikah zdravljenja podobna, čeprav so za vrednost glikopironijevega bromida C_{max} opazili večjo variabilnost.

Primerjava med študijami je pokazala, da je farmakokinetika beklometazon 17-monopropionata, formoterola in glikopironija pri bolnikih s KOPB in bolnikih z astmo podobna kot pri zdravih prostovoljcih.

Učinek nastavka

Pri bolnikih s KOPB je uporaba zdravila Trimbow z nastavkom AeroChamber Plus povečala v pljučih doseženo količino beklometazon 17-monopropionata, formoterola in glikopironija (največja koncentracija v plazmi se je povečala za 15 %, 58 % oz. 60 %). Skupna sistemska izpostavljenost (izmerjena z AUC_{0-t}) je bila nekoliko zmanjšana za beklometazon 17-monopropionat (za 37 %) in formoterol (za 24 %), medtem ko se je za glikopironij povečala (za 45 %). Glejte tudi poglavje 4.2.

Učinek okvare ledvic

Blaga do huda okvara ledvic ni vplivala na sistemsko izpostavljenost (AUC_{0-t}) beklometazondipropionatu, njegovemu presnovku beklometazon 17-monopropionatu in formoterolu. Pri glikopironiju ni bilo vpliva pri osebah z blago in zmerno okvaro ledvic. Vendar pa so opazili povečanje skupne sistemske izpostavljenosti za do 2,5-krat pri osebah s hudo okvaro ledvic (stopnja glomerularne filtracije pod $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kot posledica močnega zmanjšanja količine, izločene v urin (približno 90-odstotno zmanjšanje ledvičnega očistka glikopironija). Simulacije, opravljene na farmakokinetičnem modelu, so pokazale, da je tudi v primeru izjemnih vrednosti sopspremenljivk (telesna masa manj kot 40 kg in sočasno stopnja glomerularne filtracije pod $27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) izpostavljenost učinkovinam v zdravilu Trimbrow ostala v razponu približno 2,5-kratnika v primerjavi z izpostavljenostjo običajnega bolnika z mediano sopspremenljivk.

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat je predzdravilo s šibko afiniteto za vezavo na glukokortikoidne receptorje, ki se hidrolizira preko encimov esteraze v aktivni presnovek beklometazon 17-monopropionat, ki ima močnejšo topikalno protivnetno aktivnost v primerjavi s predzdravilom beklometazondipropionatom.

Absorpcija, porazdelitev in biotransformacija

Inhalirani beklometazondipropionat se hitro absorbira skozi pljuča; pred absorpcijo pride do znatne pretvorbe v beklometazon 17-monopropionat z encimi esteraze, ki so prisotni v večini tkiv. Sistemska razpoložljivost aktivnega presnovka izhaja iz pljuč (36 %) in absorpcije zaužitega odmerka v prebavilih. Biološka uporabnost zaužitega beklometazondipropionata je zanemarljiva; vendar predsistemska pretvorba v beklometazon 17-monopropionat povzroči, da se 41 % odmerka absorbira kot aktivni presnovek. Povečanje sistemske izpostavljenosti je približno linearno z večanjem inhaliranega odmerka. Absolutna biološka uporabnost po inhalaciji je približno 2 % nominalnega odmerka za nespremenjen beklometazondipropionat in 62 % za beklometazon 17-monopropionat. Po intravenskem odmerjanju je za odstranjevanje beklometazondipropionata in njegovega aktivnega presnovka značilen velik očistek v plazmi (150 oz. 120 l/h), z majhnim volumnom porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja za beklometazondipropionat (20 l) in večjo porazdelitvijo njegovega aktivnega presnovka v tkivu (424 l). Vezava na beljakovine v plazmi je zmerno velika.

Izločanje

Izločanje v blatu je glavna pot izločanja beklometazondipropionata, pretežno kot polarnih presnovkov. Izločanje beklometazondipropionata in njegovih presnovkov skozi ledvice je zanemarljivo. Končna razpolovna doba izločanja je 0,5 ure za beklometazondipropionat in 2,7 ure za beklometazon 17-monopropionat.

Bolniki z jetrno okvaro

Farmakokinetike beklometazondipropionata pri bolnikih z jetrno okvaro niso preučili, vendar pa se ne pričakuje, da bi jetrna okvara spremenila farmakokinetiko in profil varnosti beklometazondipropionata, saj se beklometazondipropionat zelo hitro presnovi z encimi esteraze, ki so prisotni v črevesnem soku, serumu, pljučih in jetrih, in tvori bolj polarne produkte, beklometazon 21-monopropionat, beklometazon 17-monopropionat in beklometazon.

Formoterol

Absorpcija in porazdelitev

Po inhalaciji se formoterol absorbira iz pljuč in prebavi. Delež inhaliranega odmerka, ki ga bolnik pogoltne po uporabi zdravila z odmernim inhalatorjem, je v razponu od 60 % do 90 %. Vsaj 65 % zaužitega deleža se absorbira iz prebavil. Največje koncentracije nespremenjene učinkovine v plazmi se pojavijo v 0,5 do 1 ure po peroralni uporabi. Vezava formoterola na beljakovine v plazmi od 61 % do 64 %, pri čemer se 34 % veže na albumin. Do nasičenja pri vezavi v razponu koncentracije, dosežene s terapevtskimi odmerki, ni prišlo. Razpolovni čas izločanja, ugotovljen po peroralnem dajanju, je 2 uri do 3 ure. Absorpcija formoterola je linearna po inhalaciji od 12 do 96 mikrogramov formoterola.

Biotransformacija

Formoterol se obsežno presnovi, pomembne poti zajemajo neposredno konjugacijo na fenolni hidroksilni skupini. Konjugat z glukuronsko kislino je neaktiven. Druga pomembna pot vključuje O-demetilacijo, ki ji sledi konjugacija na fenolni 2'-hidroksilni skupni. V O-demetilacijo formoterola so vključeni izoencimi CYP2D6, CYP2C19 in CYP2C9 citokroma P450. Kaže, da so jetra primarno mesto presnove. Formoterol v terapevtsko pomembnih koncentracijah ne zavira encimov CYP450.

Izločanje

Kumulativno izločanje formoterola v urinu po enkratni inhalaciji iz inhalatorja s suhim praškom se je povečevalo linearno v razponu odmerka od 12 do 96 mikrogramov. Povprečno se je 8 % oz. 25 % odmerka izločilo kot nespremenjen in skupni formoterol. Na podlagi koncentracij v plazmi, izmerjenih po tem, ko je 12 zdravih prostovoljcev inhaliralo en 120-mikrogramski odmerek, je bilo ugotovljeno, da je povprečni končni razpolovni čas izločanja 10 ur. Enantiomera (R,R) in (S,S) predstavljata približno 40 % oz. 60 % nespremenjene učinkovine, izločene z urinom. Relativni delež dveh enantiomerov je ostal konstanten v preučevanem razponu odmerka; znakov relativnega kopičenja enega enantiomera na račun drugega po večkratnem odmerjanju niso opazili. Po peroralnem dajanju (od 40 do 80 mikrogramov) so pri zdravih prostovoljcih od 6 % do 10 % odmerka potrdili v urinu v obliki nespremenjene učinkovine; do 8 % odmerka so potrdili v obliki glukuronida. Skupaj 67 % peroralnega odmerka formoterola se izloči z urinom (pretežno kot presnovki) in preostanek z blatom. Ledvični očistek formoterola je 150 ml/min.

Bolniki z jetrno okvaro

Farmakokinetike formoterola niso preučili pri bolnikih z jetrno okvaro; ker pa se formoterol pretežno izloča z jetrno presnovo, se lahko pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pričakuje povečanje izpostavljenosti.

Glikopironij

Absorpcija in porazdelitev

Glikopironij ima strukturo kvarternega amonija, kar omejuje njegovo prehajanje skozi biološke membrane in povzroči počasno, spremenljivo in nepopolno absorpcijo v prebavilih. Po inhalaciji glikopironija je bila biološka uporabnost v pljučih 10,5 % (z zaužitjem aktivnega oglja), medtem ko je bila absolutna biološka uporabnost 12,8 % (brez zaužitja aktivnega oglja), kar potrjuje omejeno absorpcijo v prebavilih in kaže, da je več kot 80 % sistemske izpostavljenosti glikopironiju posledica absorpcije v pljučih. Po ponavljajočem inhaliranju dveh odmerkov na dan v razponu od 12,5 do 50 mikrogramov skozi odmerni inhalator pod tlakom pri bolnikih s KOPB je glikopironij pokazal linearno farmakokinetiko z majhnim sistemskim kopičenjem v stanju dinamičnega ravnovesja (mediana razmerja kopičenja 2,2 – 2,5).

Navidezni volumen porazdelitve (V_z) inhaliranega glikopironija se je povečal v primerjavi z intravenskim infundiranjem (6.420 l v primerjavi s 323 l), kar kaže na počasnejše izločanje po inhalaciji.

Biotransformacija

Presnovni vzorec glikopironija *in vitro* (jetrni mikrosomi in hepatociti ljudi, psov, podgan, miši in kuncev) je bil med vrstami podoben, pri čemer je bila glavna presnovna reakcija hidroksilacija na fenilnih ali ciklopentilnih obročih. Ugotovili so, da je CYP2D6 edini encim, odgovoren za presnovo glikopironija.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja glikopironija pri zdravih prostovoljcih je bil približno 6 ur po intravenskem injiciranju, medtem ko je bil po inhalaciji pri bolnikih s KOPB v razponu od 5 do 12 ur v stanju dinamičnega ravnovesja. Po enkratni intravenski injekciji glikopironija se je 40 % odmerka izločilo z urinom v 24 urah. Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli ponavljajoče odmerke inhalacijskega glikopironija dvakrat na dan, je bila frakcija odmerka, izločenega z urinom, v razponu od 13,0 % do 14,5 % v stanju dinamičnega ravnovesja. Povprečni ledvični očistek je bil podoben za vse testirane razpone odmerkov tako po enkratni in ponavljajoči inhalaciji (razpon 281 – 396 ml/min).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakologija varnosti

V inhalacijski študiji s telemetriranimi psi je bil kardiovaskularni sistem glavni ciljni sistem za akutne učinke zdravila Trimbow (zvišanje srčnega utripa, znižanje krvnega tlaka, spremembe na EKG pri večjih odmerkih), kar so učinki, ki so najverjetneje v glavnem povezani z beta₂-adrenergičnim delovanjem formoterola in antimuskarinskim delovanjem glikopironija. Dokazov čezmerno aditivnih učinkov trojne kombinacije v primerjavi s posamičnimi učinkovinami ni bilo.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V inhalacijskih študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih z zdravilom Trimbow pri podganah in psih, ki so trajale do 13 tednov, so bile glavne opažene spremembe povezane z učinki na imunski sistem (verjetno zaradi sistemskih učinkov kortikosteroidov beklometazondipropionata in njegovega aktivnega presnovka beklometazon 17-monopropionata) in na kardiovaskularni sistem (verjetno povezano z beta₂-adrenergičnim delovanjem formoterola in antimuskarinskim delovanjem glikopironija). Toksikološki profil trojne kombinacije je bil enak kot pri posamičnih učinkovinah brez pomembnega povečanja toksičnosti ali nepričakovanih izsledkov.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Smatra se, da je beklometazondipropionat/beklometazon 17-monopropionat odgovoren za vpliv na sposobnost razmnoževanja pri podganah, na primer zmanjšanje stopnje oploditve, indeksa plodnosti, parametrov zgodnjega embrionalnega razvoja (izguba implantacije), zapoznelo okostenitev in povečano incidenco visceralnih sprememb; medtem ko so tokolitični in antimuskarinski učinki, pripisani beta₂-adrenergičnemu delovanju formoterola ter antimuskarinski učinki glikopironija prizadeli breje podgane v pozni fazi gestacije in zgodnji fazi laktacije ter povzročili izgubo mladičev.

Genotoksičnost

Genotoksičnosti zdravila Trimbow niso ocenili, vendar pa posamične učinkovine v običajnih testnih sistemih niso kazale genotoksične dejavnosti.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti za zdravilo Trimbow niso izvedli. Vendar pa v 104-tedenski študiji kancerogenosti pri podganah z inhaliranjem in peroralni 26-tedenski študiji kancerogenosti pri transgeni miši Tg.rasH2 glikopironijev bromid ni pokazal kancerogenega potenciala, objavljeni podatki v zvezi z dolgoročnimi študijami, izvedenimi z beklometazondipropionatom in formoterolijevim fumaratom pri podganah pa ne kažejo klinično pomembnega kancerogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni etanol
klorovodikova kislina
norfluran (potisni plin)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Tlačni vsebnik s 60 sprožitvami

21 mesecev

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 2 meseca pri temperaturi 25 °C. Po izdaji zdravila se lahko zdravilo shranjuje največ 2 meseca pri temperaturi do 25 °C.

Tlačni vsebnik s 120 (iz enojnega ali skupnega pakiranja) in 180 sprožitvami

22 mesecev

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 4 mesece pri temperaturi 25 °C. Po izdaji zdravila se lahko zdravilo shranjuje največ 4 mesece pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.
Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.
Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

Pred izdajo zdravila

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja med uporabo glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tlačni vsebnik (obložen z aluminijem) z odmernim ventilom. Tlačni vsebnik je vstavljen v polipropilenski inhalator, ki ga sestavljata ustnik in števec odmerkov (60 sprožitev ali 120 sprožitev na tlačni vsebnik) ali kazalnik odmerka (180 sprožitev na tlačni vsebnik) in je na voljo s polipropilenskim pokrovčkom ustnika.

Velikosti pakiranja:

Pakiranje z 1 vsebnikom s 60, 120 ali 180 sprožitvami.

Skupno pakiranje, ki vsebuje 240 sprožitev (2 vsebnika s po 120 sprožitvami).

Skupno pakiranje, ki vsebuje 360 sprožitev (3 vsebniki s po 120 sprožitvami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za farmacevta:

Na pakiranje vpišite datum, ko ste zdravilo izdali bolniku.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. julij 2017

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Trimbow 172 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En dostavljen odmerek (količina, ki zapusti ustnik) vsebuje 172 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija (v obliki 11 mikrogramov glikopironijevega bromida).

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 200 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija (v obliki 12,5 mikrograma glikopironijevega bromida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo Trimbow vsebuje 8,856 mg etanola na sprožitev.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska raztopina pod tlakom

Brezbarvna do rumenkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Vzdrževalno zdravljenje astme pri odraslih, pri katerih astma ni ustrezno nadzorovana z vzdrževalnim zdravljenjem s kombinacijo dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ ter velikih odmerkov inhalacijskega kortikosteroida in ki so imeli v preteklem letu eno ali več poslabšanj astme.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek sta dve inhalaciji dvakrat na dan.

Največji odmerek sta dve inhalaciji dvakrat na dan.

Bolnikom je treba svetovati, naj vzamejo zdravilo Trimbow vsak dan, tudi če so asimptomatski.

Če se v obdobju med odmerki pojavijo simptomi, je treba za takojšnje olajšanje uporabiti kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta₂.

Pri izbiri jakosti začetnega odmerka zdravila Trimbow (87/5/9 mikrogramov ali 172/5/9 mikrogramov) je treba upoštevati resnost bolezni pri bolnikih, njihovo predhodno zdravljenje astme, vključno z odmerkom inhalacijskega kortikosteroida (ICS, inhaled corticosteroid), ter trenutni nadzor nad simptomi astme pri bolnikih in tveganje poslabšanja v prihodnosti.

Postopno zmanjševanje zdravljenja

Bolnike mora redno ponovno ocenjevati zdravnik, da odmerki beklometazona/formoterola/glikopironija ostanejo optimalni in se spremenijo samo po nasvetu zdravnika. Odmerke je treba titrirati do najnižjih odmerkov, s katerimi se lahko učinkovito nadzoruje simptome astme.

Podatkov o učinku postopnega zmanjševanja z velike jakosti (zdravilo Trimbow 172/5/9 mikrogramov) na zdravilo z beklometazondipropionatom srednje jakosti (zdravilo Trimbow 87/5/9 mikrogramov) ni na voljo.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

Zdravilo Trimbow se lahko uporablja v priporočenem odmerku pri bolnikih z blago (stopnjo glomerularne filtracije [GFR] od ≥ 50 do < 80 ml/min/1,73 m²) do zmerno (GFR od ≥ 30 do < 50 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic. Uporaba pri bolnikih s hudo (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo (GFR < 15 ml/min/1,73 m²), ki zahteva dializno zdravljenje, zlasti v povezavi s pomembnim zmanjšanjem telesne mase, je možna le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Relevantnih podatkov o uporabi zdravila Trimbow pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni, zato je treba zdravilo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Trimbow pri pediatrični populaciji (bolniki, stari do 18 let) še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za inhaliranje.

Za zagotovitev pravilne uporabe zdravila mora zdravnik ali drug zdravstveni delavec bolniku pokazati, kako se inhalator pravilno uporablja, nato pa redno preverjati ustreznost bolnikove tehnike inhaliranja (glejte spodnja "Navodila za uporabo"). Bolniku je treba svetovati, da natančno prebere Navodilo za uporabo in sledi napotkom v navodilu.

To zdravilo je opremljeno s števcem odmerkov, ki je na zadnji strani inhalatorja in kaže, koliko sprožitev je še ostalo. Vsak bolnikov pritisk na vsebnik sprosti razpršek raztopine, števec pa se pomakne za eno navzdol.

Bolniku je treba naročiti, naj pazi, da mu inhalator ne pade iz rok, ker to lahko povzroči odštevanje števca.

Navodila za uporabo

Priprava inhalatorja

Pred prvo uporabo inhalatorja naj bolnik sproži en odmerek v zrak, da preveri, ali inhalator deluje pravilno (priprava). Pred pripravo tlačnega vsebnika s 60 ali 120 sprožitvami mora števec odmerkov kazati 61 oz. 121. Po pripravi mora števec odmerkov kazati 60 ali 120.

Uporaba inhalatorja

Bolnik naj med vdihavanjem iz inhalatorja stoji ali vzravnano sedi. Sledi naj naslednjim korakom.

POMEMBNO: bolnik naj korakov od 2 do 5 ne opravi prehitro:

1. Bolnik naj z ustnika sname zaščitni pokrovček in preveri, ali je ustnik čist in brez prahu ali umazanije ali drugih tujkov.
2. Bolnik naj izdihne počasi in čim bolj globoko, kolikor je le mogoče, da izprazni pljuča.
3. Bolnik naj drži inhalator navpično, tako da je telo inhalatorja obrnjeno navzgor, in vstavi ustnik med zobe, vendar ga ne sme ugrizniti. Z ustnicami naj objame ustnik, jezik naj bo plosko pod njim.
4. Sočasno naj bolnik počasi in globoko vdihne skozi usta, da se pljuča napolnijo z zrakom (to naj traja približno 4 – 5 sekund). Takoj po začetku vdihavanja naj bolnik čvrsto pritisne zgornji del tlačnega vsebnika, da sprostí en razpršek.
5. Bolnik naj zadrži dih, dokler mu to ne postane neprijetno, nato vzame inhalator iz ust in počasi izdihne. Bolnik ne sme izdihniti v inhalator.
6. Bolnik naj nato preveri števec odmerkov in se prepriča, da se je ustrezno premaknil.

Za vdihavanje drugega razprška naj bolnik približno 30 sekund drži inhalator navpično in ponovi korake od 2 do 6.

Če se po inhalaciji iz inhalatorja ali ustnih kotov pojavi meglica, mora bolnik postopek ponoviti od 2. koraka dalje.

Po uporabi naj bolnik inhalator zapre z zaščitnim pokrovčkom ustnika in preveri števec odmerkov.

Po inhaliranju naj si bolnik izpere usta, grgra vodo brez požiranja ali si umije zobe (glejte tudi poglavje 4.4).

Kdaj je potreben nov inhalator

Bolniku je treba svetovati, da si priskrbi nov inhalator, ko števec odmerkov kaže številko 20. Ko števec odmerkov pokaže 0, mora bolnik inhalator prenehati uporabljati, saj morebitni preostali razprški v njem morda ne bodo zadoščali za poln odmerek.

Dodatna navodila za posebne skupine bolnikov

Bolniki s šibkimi rokami bodo inhalator morda lažje držali z obema rokama. V ta namen je treba kazalca položiti na vrh, palca pa na dno tlačnega vsebnika.

Bolniki, ki s težavo uskladijo sprožitev aerosola z vdihavanjem, lahko uporabljajo nastavek AeroChamber Plus, ki mora biti pravilno očiščen, kot je opisano v priloženem navodilu. Zdravnik ali farmacevt mora bolnikom svetovati o pravilni uporabi in negi inhalatorja in nastavka ter o tehniki preverjanja zagotovitve optimalne dostave inhalirane učinkovine v pljuča. Bolnik lahko to doseže z nastavkom AeroChamber Plus v enem neprekinjenem počasnem in globokem vdihu skozi nastavek in brez prekinitev med sprožitvijo in inhalacijo. Druga možnost je, da bolnik po sprožitvi preprosto vdihava in izdihava (skozi usta), kot navaja navodilo za nastavek, da s tem dobi zdravilo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Čiščenje

Za redno čiščenje inhalatorja mora bolnik vsak teden sneti pokrov z ustnika in ustnik od zunaj in znotraj obrisati s suho krpo. Tlačnega vsebnika naj ne ločuje od sprožilca in naj za čiščenje ustnika ne uporablja vode ali drugih tekočin.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ni za akutno uporabo

To zdravilo ni indicirano za zdravljenje akutnih epizod bronhospazmov ali za zdravljenje akutnega poslabšanja bolezni (tj. kot rešilno zdravljenje).

Preobčutljivost

Po jemanju zdravila so poročali o takojšnjih preobčutljivostnih reakcijah. Če se pojavijo znaki, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti angioedem (vključno s težavami pri dihanju ali požiranju, oteklostjo jezika, ustnic in obraza), urtikarijo ali kožni izpuščaj, je treba zdravljenje takoj prekiniti in uvesti drugo zdravljenje.

Paradoksni bronhospazem

Paradoksni bronhospazem se lahko pojavi s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in kratke sape po odmerjanju. To je treba takoj zdraviti s hitro delujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem (olajševalcem). Zdravljenje je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je to potrebno.

Poslabšanje bolezni

Priporoča se, da se zdravljenje ne prekine nenadoma. Če bolniki menijo, da zdravljenje ni učinkovito, naj zdravljenje nadaljujejo, vendar naj poiščejo medicinski nasvet. Povečana uporaba olajševalnih bronhodilatatorjev kaže na slabšanje osnovne bolezni, zato je treba zdravljenje ponovno oceniti. Nenadno ali napredujoče slabšanje simptomov je lahko življenjsko ogrožajoče, zato mora bolnika nujno pregledati zdravnik.

Kardiovaskularni učinki

Zaradi prisotnosti dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ in dolgodelujočega antagonistov muskarinskih receptorjev je treba zdravilo Trimbrow uporabljati previdno pri bolnikih s srčnimi aritmijami, zlasti z atrioventrikularnim blokom tretje stopnje in tahiaritmijami (pospešeno in/ali nepravilno bitje srca, vključno z atrijsko fibrilacijo), idiopatsko subvalvularno aortno stenozo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, hudo boleznijo srca (zlasti akutni miokardni infarkt, ishemična bolezen srca, kongestivno srčno popuščanje), okluzivnimi boleznimi žilja (zlasti arterioskleroza), arterijsko hipertenzijo in anevrizmo.

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov z znanim podaljšanjem intervala QTc ali sumom nanj (QTc > 450 milisekund za moške ali > 470 milisekund za ženske), bodisi prirojenim ali povzročenim z zdravili. Bolniki z diagnozo opisanih kardiovaskularnih bolezni so bili izključeni iz kliničnih študij z zdravilom Trimbrow. Omejeni podatki pri astmatičnih bolnikih s sočasnimi kardiovaskularnimi boleznimi ali dejavniki tveganja kažejo, da je pri teh bolnikih tudi večje tveganje za neželene učinke, kot so lokalne glivične okužbe ali disfonija (glejte poglavje 4.8).

Če je načrtovana anestezija s halogeniranimi anestetiki, je treba zagotoviti, da se zdravilo Trimbrow ne uporabi vsaj 12 ur pred začetkom anestezije, saj obstaja tveganje srčnih aritmij.

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov s tirotoksikozo, sladkorno boleznijo, feokromocitomom in nezdravljeno hipokaliemijo.

Sistemiški učinki kortikosteroidov

Pri vseh inhalacijskih kortikosteroidih se lahko pojavijo sistemiški učinki, zlasti ob velikih odmerkih, ki se jih jemlje dolgo časa. Dnevni odmerek zdravila Trimbrow ustreza velikemu odmerku inhalacijskega kortikosteroida; poleg tega so ti učinki bistveno manj verjetni med uporabo inhalacijskih kortikosteroidov kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemiški učinki

vkjučujejo: Cushingov sindrom, z njim povezane značilnosti, supresija delovanja nadledvičnih žlez, upočasnitev rasti, zmanjšanje mineralne gostote kosti in redkeje vrsto psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (zlasti pri otrocih). Zato so redni pregledi bolnikov pomembni, odmerek inhalacijskih kortikosteroidov pa je treba zmanjšati na najmanjši odmerek, ki še zagotavlja učinkovit nadzor nad astmo (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Trimbrow je treba pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo ter pri bolnikih z glivično in virusno okužbo dihal uporabljati previdno.

Hipokaliemija

Zdravljenje z agonistom adrenergičnih receptorjev beta₂ lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo. To lahko povzroči neželene kardiovaskularne učinke. Posebna pozornost se svetuje pri bolnikih s hudo boleznijo, ker lahko hipoksija stopnjuje ta učinek. Hipokaliemijo lahko okrepi tudi sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki lahko inducirajo hipokaliemijo, kot so derivati ksantina, steroidi in diuretiki (glejte poglavje 4.5).

Previdnost se priporoča tudi pri uporabi številnih olajševalnih bronhodilatatorjev. V takih situacijah se priporoča nadziranje serumske koncentracije kalija.

Hiperglikemija

Inhaliranje formoterola lahko povzroči povišanje ravni glukoze v krvi. Zato je treba med zdravljenjem spremljati ravni glukoze v krvi po uveljavljenih smernicah za bolnike s sladkorno boleznijo.

Antiholinergični učinek

Glikopironij je treba pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem, prostatično hiperplazijo ali zastajanjem urina uporabljati previdno. Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem in jim naročiti, naj prenehajo zdravljenje in se takoj posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo ti znaki ali simptomi.

Prav tako se zaradi antiholinergičnega učinka glikopironija dolgotrajnega sočasnega dajanja z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergike, ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s hudo okvaro ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, vključno s tistimi s končno ledvično odpovedjo, ki zahteva dializno zdravljenje, zlasti če je povezana s pomembnim zmanjšanjem telesne mase, se lahko zdravilo Trimbrow uporablja le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 5.2). Te bolnike je treba spremljati zaradi možnih neželenih učinkov.

Bolniki s hudo okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se lahko zdravilo Trimbrow uporablja le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 5.2). Te bolnike je treba spremljati zaradi možnih neželenih učinkov.

Preprečevanje orofaringealnih okužb

Z namenom zmanjšanja orofaringealnih okužb s kandido je treba bolnikom svetovati, da si usta izperejo z vodo ali jo grgrajo, a naj je ne pogoltnejo, ali da si po inhaliranju predpisanega odmerka umijejo zobe.

Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Postopno zmanjševanje zdravljenja

Bolnike mora redno ponovno ocenjevati zdravnik, da odmerki beklometazona/formoterola/glikopironija ostanejo optimalni in se spremenijo samo po nasvetu zdravnika. Odmerke je treba titrirati do najnižjih odmerkov, s katerimi se lahko učinkovito nadzoruje simptome astme.

Podatkov o učinku postopnega zmanjševanja z velike jakosti (zdravilo Trimbrow 172/5/9 mikrogramov) na zdravilo z beklometazondipropionatom srednje jakosti (zdravilo Trimbrow 87/5/9 mikrogramov) ni na voljo (glejte poglavje 4.2).

Vsebnost etanola

Zdravilo vsebuje 8,856 mg etanola na sprožitev, kar ustreza 17,712 mg na odmerek iz dveh sprožitvev. Obstaja teoretična možnost za interakcije, zlasti pri občutljivih bolnikih, ki jemljejo disulfiram ali metronidazol.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Ker se glikopironij izloča v glavnem skozi ledvice, se lahko pojavijo interakcije z zdravili, ki vplivajo na mehanizem ledvičnega izločanja (glejte poglavje 5.2). Učinek zaviranja organskega kationskega prenašalca (z uporabo cimetidina kot primarnega zaviralca prenašalcev OCT2 in MATE1) v ledvicah na dispozicijo inhaliranega glikopironija je pokazal omejeno povečanje skupne sistemske izpostavljenosti (AUC_{0-t}) za 16 % in majhno zmanjšanje ledvičnega izločanja za 20 % zaradi sočasnega dajanja cimetidina.

Beklometazon je manj odvisen od presnove s pomočjo encimov CYP3A kot nekateri drugi kortikosteroidi in na splošno medsebojno delovanje ni verjetno, vendar ni mogoče izključiti možnosti sistemskih učinkov pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A (npr. ritonavirja, kobicistata), zato se pri uporabi tovrstnih zdravil priporočata previdnost in ustrezno spremljanje.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

V povezavi s formoterolom

Nekardioselektivnim zaviralcem beta-adrenergičnih receptorjev (vključno s kapljicami za oko) se je treba pri bolnikih, ki uporabljajo inhalacijski formoterol, izogniti. Če se dajejo zaradi nujnih razlogov, se učinek formoterola zmanjša ali izniči.

Sočasna uporaba drugih beta-adrenergičnih zdravil ima lahko aditivni učinek, zato je pri predpisovanju drugih beta-adrenergičnih zdravil sočasno s formoterolom potrebna previdnost.

Sočasno zdravljenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, antihistaminiki, zaviralci monoaminooksidaze, tricikličnimi antidepresivi in fenotiazini lahko podaljša interval QT in poveča tveganje ventrikularnih aritmij. Poleg tega lahko L-dopa, L-tiroksin, oksitocin in alkohol zmanjšajo toleranco srca za simpatikomimetike beta₂.

Sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, lahko pri bolnikih sproži hipertenzivno reakcijo.

Pri tistih bolnikih, ki sočasno dobijo anestetik iz skupine halogeniranih ogljikovodikov, je večja nevarnost pojava aritmij.

Sočasno zdravljenje z derivati ksantina, steroidi ali diuretiki lahko še okrepi morebitno hipokaliemično delovanje agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, zdravljenih z digitalisovimi glikozidi, lahko hipokaliemija poveča nagnjenost k motnjam srčnega ritma.

V povezavi z glikopironijem

Dolgotrajnega sočasnega dajanja zdravila Trimbow z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergike, niso preučili in se zato ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri ljudeh ni izkušenj ali dokazov o varnosti uporabe pogonskega plina norflurana (HFA134a) med nosečnostjo ali dojenjem. Vendar pa študije učinka HFA134a na sposobnost razmnoževanja in razvoj zarodka/plodu pri živalih niso pokazale klinično pomembnih neželenih učinkov.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Trimbow pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Znano je, da glukokortikoidi povzročajo učinke v zgodnji gestacijski fazi, medtem ko imajo beta₂-simpatomimetiki, kot je formoterol, tokolitične učinke. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo in med porodom uporabi zdravila Trimbow bolje izogibati.

Zdravilo Trimbow se lahko med nosečnostjo uporablja le, če so pričakovane koristi za mater večje od možnega tveganja za zarodek. Pri dojenčkih in novorojenčkih, rojenim materam, ki so prejele večje odmerke, je treba zato spremljati pojav zaviranja nadledvičnih žlez.

Če je med nosečnostjo potrebno zdravljenje, je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek (glejte poglavje 4.2).

Dojenje

Ni relevantnih kliničnih podatkov o uporabi zdravila Trimbow med dojenjem pri ljudeh.

Glukokortikoidi se izločajo v materino mleko. Razumno je predvidevati, da se tudi beklometazondipropionat in njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Ni znano, ali se formoterol ali glikopironij (vključno z njunimi presnovki) izločata v materino mleko, a so ju zaznali v mleku živali v laktaciji. Antiholinergiki kot glikopironij lahko zavrejo laktacijo. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Trimbow, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Specifičnih študij varnosti zdravila Trimbow glede plodnosti pri ljudeh niso izvedli. Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Trimbow nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih s KOPB oz. astmo so bili: disfonija (0,3 % oz. 1,5 %) in oralna kandidiaza (0,8 % oz. 0,3 %), ki sta normalno povezani z inhalacijskimi kortikosteroidi; mišični spazmi (0,4 % oz. 0,2 %), ki se lahko pripišejo sestavini dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ in suha usta (0,4 % oz. 0,5 %), kar je običajni antiholinergični učinek.

Pri bolnikih z astmo neželeni učinki običajno prevladujejo v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja in postanejo manj pogosti pri dolgoročni uporabi (po 6 mesecih zdravljenja).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavili v kliničnih študijah in izkušnjah v obdobju trženja zdravila, in so povezani z beklometazondipropionatom/formoterolom/glikopironijem, in seznam neželenih učinkov za posamezne sestavine na trgu so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem po MedDRA | Neželeni učinek | Pogostnost neželenih učinkov |
|---|---|------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | pljučnica (pri bolnikih s KOPB), faringitis, oralna kandidiaza, okužba sečil ¹ , nazofaringitis ¹ | pogosti |
| | gripa ¹ , oralna glivična okužba, orofaringealna kandidiaza, ezofagealna kandidiaza, glivični (oro)faringitis, sinusitis ¹ , rinitis ¹ , gastroenteritis ¹ , vulvovaginalna kandidiaza ¹ | občasni |
| | okužbe spodnjih dihal (glivične) | redki |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | granulocitopenija ¹ | občasni |
| | trombocitopenija ¹ | zelo redki |
| Bolezni imunskega sistema | alergijski dermatitis ¹ | občasni |
| | preobčutljivostne reakcije, vključno z eritemom, edemom ustnic, obraza, oči in faringealnim edemom | redki |
| Bolezni endokrinega sistema | supresija nadledvične žleze ¹ | zelo redki |
| Presnovne in prehranske motnje | hipokaliemija, hiperglikemija | občasni |
| | zmanjšan apetit | redki |
| Psihiatrične motnje | nemir ¹ | občasni |
| | psihomotorična hiperaktivnost ¹ , motnje spanja ¹ , anksioznost, depresija ¹ , agresija ¹ , spremenjeno vedenje (predvsem pri otrocih) ¹ | neznana pogostnost |
| | nespečnost | redki |
| Bolezni živčevja | glavobol | pogosti |
| | tremor, omotica, disgevizija ¹ , hipoestezija ¹ | občasni |
| | hipersomnija | redki |
| Očesne bolezni | zamegljen vid ¹ (glejte tudi poglavje 4.4) | neznana pogostnost |
| | glavkom ¹ , katarakta ¹ | zelo redki |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | otosalpingitis ¹ | občasni |

| Organski sistem po MedDRA | Neželeni učinek | Pogostnost neželenih učinkov |
|---|--|------------------------------|
| Srčne bolezni | atrijska fibrilacija, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, tahikardija, tahiaritmija ¹ , palpitacije | občasni |
| | angina pectoris (stabilna ¹ in nestabilna), ekstrasistole (ventrikularne ¹ ali supraventrikularne), nodalni ritem, sinusna bradikardija | redki |
| Žilne bolezni | hiperemija ¹ , vročinski oblivi ¹ , hipertenzija | občasni |
| | ekstravazacija krvi | redki |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | disfonija | pogosti |
| | astmatična kriza ¹ , kašelj, produktivni kašelj ¹ , draženje žrela, epistaksa ¹ , faringealni eritem | občasni |
| | paradokсни bronhospazem ¹ , poslabšanje astme, orofaringealna bolečina, faringealno vnetje, suho žrelo | redki |
| | dispneja ¹ | zelo redki |
| Bolezni prebavil | driska ¹ , suha usta, disfagija ¹ , navzea ¹ , dispepsija ¹ , skeleč občutek na ustnicah ¹ , zobni karies ¹ , (aftozni) stomatitis | občasni |
| Bolezni kože in podkožja | izpuščaj ¹ , urtikarija, pruritus, hiperhidroza ¹ | občasni |
| | angioedem ¹ | redki |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | mišični spazem, mialgija, bolečine v okončinah ¹ , mišično-skeletna bolečina v prsnem košu ¹ | občasni |
| | zaostanek v rasti ¹ | zelo redki |
| Bolezni sečil | disurija, retencija urina, nefritis ¹ | redki |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | utrujenost ¹ | občasni |
| | astenija | redki |
| | periferni edem ¹ | zelo redki |
| Preiskave | zvečanje ravni C-reaktivnega proteina ¹ , počano število trombocitov ¹ , zvečanje vrednosti prostih maščobnih kislin ¹ , zvečanje ravni insulina v krvi ¹ , zvečanje vrednosti ketonskih teles v krvi ¹ , zmanjšanje ravni kortizola ¹ | občasni |
| | zvišanje krvnega tlaka ¹ , znižanje krvnega tlaka ¹ | redki |
| | zmanjšanje kostne gostote ¹ | zelo redki |

¹ Neželeni učinki, poročani v povzetku glavnih značilnosti zdravila za vsaj eno od posamičnih sestavin, ki pa jih niso opazili med neželenimi učinki v kliničnem razvoju zdravila Trimbaw

Med neželenimi učinki, ki so jih opazili, so naslednji običajno povezani z:

Beklometazondipropionatom

Pljučnica, oralna glivična okužba, glivična okužba spodnjih dihal, disfonija, draženje žrela, hiperglikemija, psihiatrične motnje, zmanjšanje ravni kortizola, zamegljen vid;

Formoterolom

Hipokaliemija, hiperglikemija, tremor, palpitacije, mišični spazmi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, zvišanje krvnega tlaka, znižanje krvnega tlaka, atrijska fibrilacija, tahikardija, tahiaritmija, angina pectoris (stabilna in nestabilna), ventrikularne ekstrasistole, nodalni ritem;

Glikopironijem

Glavkom, atrijska fibrilacija, tahikardija, palpitacije, suha usta, zobni karies, disurija, retencija urina, okužba sečil.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila Trimbow lahko povzroči znake in simptome zaradi farmakološkega delovanja posamičnih sestavin, vključno s tistimi, ki se pojavijo pri prevelikem odmerjanju drugih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ ali antiholinergikov in so skladni z znanimi učinki razreda inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). Če pride do prevelikega odmerjanja je treba bolnikove simptome zdraviti podporno in bolnika ustrezno spremljati, kot je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergiki v kombinaciji z antiholinergiki, vključno s kortikosteroidi v trojnih kombinacijah, oznaka ATC: R03AL09.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Trimbow vsebuje beklometazondipropionat, formoterol in glikopironij (kombinacija BDP/FF/G) v obliki raztopine, iz katere nastane aerosol z izredno majhnimi delci s srednjim masnim aerodinamičnim premerom (MMAD - *mass median aerodynamic diameter*) približno 1,1 mikrometra in kodepozicijo treh učinkovin. Aerosolni delci zdravila Trimbow so povprečno veliko manjši kot delci v formulacijah, ki niso v obliki izredno majhnih delcev. Beklometazondipropionat v obliki izredno majhnih delcev ima veliko močnejši učinek kot formulacije, kjer porazdelitev ni v obliki izredno majhnih delcev (100 mikrogramov beklometazondipropionata v obliki izredno majhnih delcev v zdravilu Trimbow ustreza 250 mikrogramom beklometazondipropionata v formulacijah, ki niso v obliki izredno majhnih delcev).

Beklometazondipropionat

V priporočenih odmerkih inhalirani beklometazondipropionat deluje v pljučih glukokortikoidno protivnetno. Glukokortikoidi se obsežno uporabljajo za zaviranje vnetij pri kroničnih vnetnih boleznih dihalnih poti. Njihovo delovanje poteka z vezavo na glukokortikoidne receptorje v citoplazmi, kar poveča transkripcijo genov, ki kodirajo protivnetne proteine.

Formoterol

Formoterol je selektivni agonist adrenergičnih receptorjev beta₂, ki pri bolnikih z reverzibilno obstrukcijo dihal povzroči sprostitve gladkih mišic v bronhijih. Bronhodilatacijski učinek se pojavi hitro, od 1 do 3 minut po inhalaciji, in traja 12 ur po uporabi odmerka.

Glikopironij

Glikopironij je dolgodelujoči antagonist muskarinskih receptorjev (antiholinergik) z visoko afiniteto, ki se uporablja za inhaliranje pri bronhodilatatornem zdravljenju. Glikopironij deluje tako, da zavira bronhokonstriktorno delovanje acetilholina na gladke mišične celice v dihalnih poteh, s čimer omogoči dilatacijo dihalnih poti. Glikopironijev bromid je antagonist muskarinskih receptorjev z visoko afiniteto in dokazali so, da je za humane receptorje M₃ več kot 4-krat bolj selektiven kot za humane receptorje M₂.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični razvojni program 3. faze pri astmi je vključeval dve randomizirani, dvojno slepi 52-tedenski študiji z aktivno kontrolo, od katerih se je ena izvajala z odmerkom ICS srednje jakosti (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN), druga pa z odmerkom ICS velike jakosti (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Obe študiji so izvedli pri odraslih bolnikih s klinično diagnozo astme, ki niso bili nadzorovani z dvojnimi vzdrževalnim zdravljenjem z uporabo srednjega odmerka (TRIMARAN) ali velikega odmerka (TRIGGER) kombinacije ICS/LABA (rezultat ACQ-7 $\geq 1,5$). Primerni so bili tisti bolniki, ki so imeli vsaj eno poslabšanje astme, zaradi katerega je bilo potrebno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi ali obisk oddelka za nujno pomoč ali hospitalizacija bolnika v prejšnjem letu.

V študiji TRIMARAN so primerjali dva odmerka kombinacije BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579) dvakrat na dan z dvema odmerkoma fiksne kombinacije beklometazondipropionata (BDP) in formoterola (FF) 100/6 mikrogramov (dostavljeni odmerek 84,6/5,0) dvakrat na dan (N = 576). V študiji TRIGGER so primerjali dva odmerka kombinacije BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) dvakrat na dan z dvema odmerkoma samo fiksne kombinacije BDP in FF 200/6 mikrogramov (dostavljeni odmerek 177,7/5,1) dvakrat na dan (N = 576) ali te kombinacije kot dodatka k dvema odmerkoma 2,5 mikrograma tiotropija (N = 288) enkrat na dan v improviziranem odprtem kraku s trojno kombinacijo.

Primarni cilj študij je bilo dokazati superiornost kombinacije BDP/FF/G 87/5/9 ali kombinacije BDP/FF/G 172/5/9 (dve inhalaciji dvakrat na dan) glede na zadevno fiksno dvojno kombinirano zdravilo (srednji ali velik odmerek ICS/LABA) na podlagi soprimarnih opazovanih dogodkov (sprememba vrednosti FEV₁ pred odmerkom od izhodišča do 26. tedna in delež zmernega in hudega poslabšanja v 52 tednih).

Študija TRIGGER se ni izvajala za oceno komparativne učinkovitosti kombinacije BDP/FF/G 172/5/9 v primerjavi z BDP/FF + 2,5 mg tiotropija. Opisni rezultati so v preglednici 1.

Mediana starosti bolnikov, vključenih v dve ključni študiji, je bila 54 let. Manj kot 20 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več in približno 60 % bolnikov je bilo žensk. Med študijo je približno 16 % (TRIMARAN) oz. 23 % (TRIGGER) bolnikov uporabljalo nastavek AeroChamber Plus.

Zmanjšanje poslabšanj astme

V študiji TRIMARAN je kombinacija BDP/FF/G 87/5/9 značilno zmanjšala delež zmernih/hudih poslabšanj v primerjavi s fiksno kombinacijo BDP/FF 100/6 mikrogramov (prilagojeno razmerje deleža 0,846; 95-% IZ [0,725; 0,987]).

V študiji TRIGGER je kombinacija BDP/FF/G 172/5/9 zmanjšala tudi delež zmernih/hudih poslabšanj bolj kot fiksna kombinacija BDP/FF 200/6 mikrogramov, vendar ta učinek ni dosegel statistične značilnosti (prilagojeno razmerje deleža 0,880; 95-% IZ [0,751; 1,030], p = 0,11). Zaradi hierarhičnega testiranja so imeli vsi opazovani dogodki za oceno učinkovitosti v študiji TRIGGER in vnaprej določene analize hudih poslabšanj (združeni podatki iz študij TRIMARAN in TRIGGER) le rezultate za nominalne vrednosti p (preglednica 1).

Podatki študij TRIMARAN in TRIGGER kažejo, da je bil čas do prvega zmernega/hudega poslabšanja (sekundarni opazovani dogodek) v kraku s trojno kombinacijo podaljšan v primerjavi z ustreznim krakom z dvojno kombinacijo.

Učinki na pljučno funkcijo

V obeh študijah je kombinacija BDP/FF/G 87/5/9 in kombinacija BDP/FF/G 172/5/9 po 26 tednih zdravljenja izboljšala parametre pljučne funkcije FEV₁ pred odmerkom (soprimarni opazovani dogodek), peak_{0-3h} FEV₁ in jutranjega največjega pretoka zraka med izdihom (ključna sekundarna opazovana dogodka) v primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov oz. 200/6 mikrogramov. Vsa izboljšanja so bila statistično pomembna (glejte preglednico 1).

Preglednica 1 – Rezultati primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov

| Študija | TRIMARAN | TRIGGER | |
|--|---|---|---|
| Primerjava, ki je bila predmet zanimanja | BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579) v primerjavi z BDP/FF¹ 84,6/5 (N = 576) | BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) v primerjavi z BDP/FF¹ 177,7/5,1 (N = 576) | BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) v primerjavi z BDP/FF¹ 177,7/5,1 + tiotropij 2,5² (N = 288) |
| Primarni opazovani dogodki | | | |
| <i>FEV₁ pred odmerkom po 26 tednih (soprimarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Razlika v zdravljenju | +57 ml | +73 ml | -45 ml |
| Vrednost p | p = 0,008 | p = 0,003* | p = 0,125* |
| <i>Zmerna/huda poslabšanja po 52 tednih (soprimarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Prilagojen delež na bolnika/leto | 1,83 v primerjavi z 2,16 | 1,73 v primerjavi z 1,96 | 1,73 v primerjavi z 1,63 |
| Sprememba deleža | -15,4 % | -12,0 % | +7,0 % |
| Vrednost p | p = 0,033 | p = 0,110 (n.s.) | p = 0,502* |
| Ključni sekundarni in sekundarni opazovani dogodki | | | |
| <i>Peak_{0-3h} FEV₁ po 26 tednih (ključni sekundarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Razlika v zdravljenju | +84 ml | +105 ml | -33 ml |
| Vrednost p | p < 0,001 | p < 0,001* | p = 0,271* |
| <i>Jutranji največji pretok zraka med izdihom (PEF) v 26 tednih (ključni sekundarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Razlika v zdravljenju | +8 l/min | +8 l/min | -0,2 l/min |
| Vrednost p | p < 0,001 | p = 0,001* | p = 0,951* |
| <i>Delež hudih poslabšanj v 52 tednih, združena analiza (ključni sekundarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Prilagojen delež na bolnika/leto | 0,24 v primerjavi z 0,31 | | n.u. |
| Sprememba deleža | -23,0 % | | |
| Vrednost p | p = 0,008* | | |
| <i>Čas do prvega zmernega/hudega poslabšanja v 52 tednih (sekundarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Razmerje ogroženosti | 0,84 | 0,80 | 1,03 |
| Vrednost p | p = 0,022* | p = 0,003* | p = 0,777* |
| <i>Čas do prvega hudega poslabšanja v 52 tednih, združena analiza (sekundarni opazovani dogodek)</i> | | | |
| Razmerje ogroženosti | 0,79 | | n.u. |
| Vrednost p | p = 0,011* | | |

Soprimarni opazovani dogodki (FEV₁ pred odmerkom v 26. tednu in delež zmernih in hudih poslabšanj v 52 tednih) in ključni sekundarni opazovani dogodki (peak_{0-3h} FEV₁ v 26. tednu, jutranja vrednost PEF v 26 tednih in delež hudih poslabšanj [združena analiza študij TRIMARAN in TRIGGER] v 52 tednih) so bili del strategije zmanjševalnega, zaprtega potrditvenega testiranja, zato se je preverjala multipliciteta.

Ker test superiornosti za enega od soprimarnih opazovanih dogodkov v študiji TRIGGER ni dosegel statistične značilnosti, so rezultati za opazovane dogodke za oceno učinkovitosti v študiji TRIGGER in delež hudih poslabšanj (združene analize) nominalne vrednosti p, predstavljene za opisne namene.

Ker v študiji TRIGGER niso ocenjevali primerjalne učinkovitosti kombinacije BDP/FF/G 172/5/9 v primerjavi s kombinacijo BDP/FF 177,7/5,1 plus tiotropij 2,5, ni jasno, ali so opažene razlike dejanski ali naključni rezultati.

n.u. = ni ustrezno

n.s. = ni statistično značilno

¹ = fiksna kombinacija beklometazondipropionata (BDP) plus formoterolijev fumarat (FF)

² = improvizirana odprta skupina

* = nominalne vrednosti p

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Trimbow pri otrocih in mladostnikih z astmo, starih do 18 let, še nista bili dokazani (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Trimbow – fiksna kombinacija

Sistemska izpostavljenost beklometazondipropionatu, formoterolu in glikopironiju so preučili v farmakokinetični študiji, ki so jo opravili pri zdravih prostovoljcih. V študiji so primerjali podatke, pridobljene pri zdravljenju z enkratnim odmerkom zdravila Trimbow (4 inhalacije po 100/6/25 mikrogramov, s formulacijo, ki je ni na trgu in ki vsebuje dvakratno odobreno jakost glikopironija) ali enkratnim odmerkom trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov (4 inhalacije po 100/6 mikrogramov) plus glikopironij (4 inhalacije po 25 mikrogramov). Največja koncentracija v plazmi in sistemska izpostavljenost glavnega presnovka beklometazondipropionata (beklometazon 17-monopropionat) in formoterola sta bili podobni po dajanju fiksne kombinacije ali trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus glikopironija. Za glikopironij je bila največja koncentracija v plazmi podobna po dajanju fiksne kombinacije ali trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus glikopironija, medtem ko je bila sistemska izpostavljenost nekoliko večja po dajanju zdravila Trimbow. Ta študija je preučila tudi morebitne farmakokinetične interakcije med učinkovinami v zdravilu Trimbow na tak način, da je primerjala farmakokinetične podatke, pridobljene po enkratnem odmerku trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus glikopironija ali po enem odmerku posamičnih sestavin beklometazondipropionata /formoterola ali glikopironija. Jasnih dokazov o farmakokinetičnih interakcijah ni bilo, vendar je trojna kombinacija, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus glikopironija, pokazala, da so ravni formoterola in glikopironija v primerjavi s posamičnimi sestavinami začasno nekoliko večje takoj po odmerjanju. Opomba: glikopironija kot posamične učinkovine v formulaciji odmernega inhalatorja pod tlakom, ki je bil uporabljen v farmakokinetičnih študijah, ni na voljo na trgu.

Sorazmernost odmerka sistemske in pljučne izpostavljenosti beklometazondipropionatu so preučili v farmakokinetični študiji, ki so jo izvedli pri zdravih prostovoljcih s formulacijami zdravila Trimbow, ki niso na trgu in vsebujejo dvakratno odobreno jakost glikopironija (v obliki odmerjene količine). V študiji so primerjali podatke, pridobljene po zdravljenju z enkratnim odmerkom (štiri inhalacije) zdravila Trimbow 200/6/25 mikrogramov ali enkratnim odmerkom (štiri inhalacije) zdravila Trimbow 100/6/25 mikrogramov (nobena formulacija ni na trgu in obe vsebujeta dvakratno odobreno jakost glikopironija). Zdravljenje z zdravilom Trimbow 200/6/25 mikrogramov je povzročilo dvakrat večjo sistemska in pljučna izpostavljenost beklometazondipropionatu in njegovemu glavnemu aktivnemu presnovku (beklometazon 17-monopropionatu) v primerjavi z zdravilom Trimbow 100/6/25 mikrogramov, kar je skladno z dvema različnima jakostima dveh formulacij. Sistemska in pljučna izpostavljenost glikopironiju in formoterolu je bila pri obeh oblikah zdravljenja podobna, čeprav so za vrednost glikopironijevega bromida C_{max} opazili večjo variabilnost.

Primerjava med študijami je pokazala, da je farmakokinetika beklometazon 17-monopropionata, formoterola in glikopironija pri bolnikih s KOPB in bolnikih z astmo podobna kot pri zdravih prostovoljcih.

Učinek nastavka

Pri bolnikih z astmo je uporaba zdravila Trimbow z nastavkom AeroChamber Plus povečala v pljučih doseženo količino beklometazon 17-monopropionata, formoterola in glikopironija (največja koncentracija v plazmi se je povečala za 7 %, 23 % oz. 34 %). Skupna sistemska izpostavljenost (izmerjena z AUC_{0-t}) je bila nekoliko zmanjšana za beklometazon 17-monopropionat (za 34 %) in formoterol (za 30 %), medtem ko se je za glikopironij povečala (za 36 %). Glejte tudi poglavje 4.2.

Učinek okvare ledvic

Blaga do huda okvara ledvic ni vplivala na sistemsko izpostavljenost (AUC_{0-t}) beklometazondipropionatu, njegovemu presnovku beklometazon 17-monopropionatu in formoterolu. Pri glikopironiju ni bilo vpliva pri osebah z blago in zmerno okvaro ledvic. Vendar pa so opazili povečanje skupne sistemske izpostavljenosti za do 2,5-krat pri osebah s hudo okvaro ledvic (stopnja glomerularne filtracije pod $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kot posledica močnega zmanjšanja količine, izločene v urin (približno 90-odstotno zmanjšanje ledvičnega očistka glikopironija). Simulacije, opravljene na farmakokinetičnem modelu, so pokazale, da je tudi v primeru izjemnih vrednosti sospremenljivk (telesna masa manj kot 40 kg in sočasno stopnja glomerularne filtracije pod $27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) izpostavljenost učinkovinam v zdravilu Trimbrow ostala v razponu približno 2,5-kratnika v primerjavi z izpostavljenostjo običajnega bolnika z mediano sospremenljivk.

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat je predzdravilo s šibko afiniteto za vezavo na glukokortikoidne receptorje, ki se hidrolizira preko encimov esteraze v aktivni presnovek beklometazon 17-monopropionat, ki ima močnejšo topikalno protivnetno aktivnost v primerjavi s predzdravilom beklometazondipropionatom.

Absorpcija, porazdelitev in biotransformacija

Inhalirani beklometazondipropionat se hitro absorbira skozi pljuča; pred absorpcijo pride do znatne pretvorbe v beklometazon 17-monopropionat z encimi esteraze, ki so prisotni v večini tkiv. Sistemska razpoložljivost aktivnega presnovka izhaja iz pljuč (36 %) in absorpcije zaužitega odmerka v prebavilih. Biološka uporabnost zaužitega beklometazondipropionata je zanemarljiva; vendar predsistemska pretvorba v beklometazon 17-monopropionat povzroči, da se 41 % odmerka absorbira kot aktivni presnovek. Povečanje sistemske izpostavljenosti je približno linearno z večanjem inhaliranega odmerka. Absolutna biološka uporabnost po inhalaciji je približno 2 % nominalnega odmerka za nespremenjen beklometazondipropionat in 62 % za beklometazon 17-monopropionat. Po intravenskem odmerjanju je za odstranjevanje beklometazondipropionata in njegovega aktivnega presnovka značilen velik očistek v plazmi (150 oz. 120 l/h), z majhnim volumnom porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja za beklometazondipropionat (20 l) in večjo porazdelitvijo njegovega aktivnega presnovka v tkivu (424 l). Vezava na beljakovine v plazmi je zmerno velika.

Izločanje

Izločanje v blatu je glavna pot izločanja beklometazondipropionata, pretežno kot polarnih presnovkov. Izločanje beklometazondipropionata in njegovih presnovkov skozi ledvice je zanemarljivo. Končna razpolovna doba izločanja je 0,5 ure za beklometazondipropionat in 2,7 ure za beklometazon 17-monopropionat.

Bolniki z jetrno okvaro

Farmakokinetike beklometazondipropionata pri bolnikih z jetrno okvaro niso preučili, vendar pa se ne pričakuje, da bi jetrna okvara spremenila farmakokinetiko in profil varnosti beklometazondipropionata, saj se beklometazondipropionat zelo hitro presnovi z encimi esteraze, ki so prisotni v črevesnem soku, serumu, pljučih in jetrih, in tvori bolj polarne produkte, beklometazon 21-monopropionat, beklometazon 17-monopropionat in beklometazon.

Formoterol

Absorpcija in porazdelitev

Po inhalaciji se formoterol absorbira iz pljuč in prebavi. Delež inhaliranega odmerka, ki ga bolnik pogoltne po uporabi zdravila z odmernim inhalatorjem, je v razponu od 60 % do 90 %. Vsaj 65 % zaužitega deleža se absorbira iz prebavil. Največje koncentracije nespremenjene učinkovine v plazmi se pojavijo v 0,5 do 1 ure po peroralni uporabi. Vezava formoterola na beljakovine v plazmi od 61 % do 64 %, pri čemer se 34 % veže na albumin. Do nasičenja pri vezavi v razponu koncentracije, dosežene s terapevtskimi odmerki, ni prišlo. Razpolovni čas izločanja, ugotovljen po peroralnem dajanju, je 2 uri do 3 ure. Absorpcija formoterola je linearna po inhalaciji od 12 do 96 mikrogramov formoterola.

Biotransformacija

Formoterol se obsežno presnovi, pomembne poti zajemajo neposredno konjugacijo na fenolni hidroksilni skupini. Konjugat z glukuronsko kislino je neaktiven. Druga pomembna pot vključuje O-demetilacijo, ki ji sledi konjugacija na fenolni 2'-hidroksilni skupni. V O-demetilacijo formoterola so vključeni izoencimi CYP2D6, CYP2C19 in CYP2C9 citokroma P450. Kaže, da so jetra primarno mesto presnove. Formoterol v terapevtsko pomembnih koncentracijah ne zavira encimov CYP450.

Izločanje

Kumulativno izločanje formoterola v urinu po enkratni inhalaciji iz inhalatorja s suhim praškom se je povečevalo linearno v razponu odmerka od 12 do 96 mikrogramov. Povprečno se je 8 % oz. 25 % odmerka izločilo kot nespremenjen in skupni formoterol. Na podlagi koncentracij v plazmi, izmerjenih po tem, ko je 12 zdravih prostovoljcev inhaliralo en 120-mikrogramski odmerek, je bilo ugotovljeno, da je povprečni končni razpolovni čas izločanja 10 ur. Enantiomera (R,R) in (S,S) predstavljata približno 40 % oz. 60 % nespremenjene učinkovine, izločene z urinom. Relativni delež dveh enantiomerov je ostal konstanten v preučevanem razponu odmerka; znakov relativnega kopičenja enega enantiomera na račun drugega po večkratnem odmerjanju niso opazili. Po peroralnem dajanju (od 40 do 80 mikrogramov) so pri zdravih prostovoljcih od 6 % do 10 % odmerka potrdili v urinu v obliki nespremenjene učinkovine; do 8 % odmerka so potrdili v obliki glukuronida. Skupaj 67 % peroralnega odmerka formoterola se izloči z urinom (pretežno kot presnovki) in preostanek z blatom. Ledvični očistek formoterola je 150 ml/min.

Bolniki z jetrno okvaro

Farmakokinetike formoterola niso preučili pri bolnikih z jetrno okvaro; ker pa se formoterol pretežno izloča z jetrno presnovo, se lahko pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pričakuje povečanje izpostavljenosti.

Glikopironij

Absorpcija in porazdelitev

Glikopironij ima strukturo kvarternega amonija, kar omejuje njegovo prehajanje skozi biološke membrane in povzroči počasno, spremenljivo in nepopolno absorpcijo v prebavilih. Po inhalaciji glikopironija je bila biološka uporabnost v pljučih 10,5 % (z zaužitjem aktivnega oglja), medtem ko je bila absolutna biološka uporabnost 12,8 % (brez zaužitja aktivnega oglja), kar potrjuje omejeno absorpcijo v prebavilih in kaže, da je več kot 80 % sistemske izpostavljenosti glikopironiju posledica absorpcije v pljučih. Po ponavljajočem inhaliranju dveh odmerkov na dan v razponu od 12,5 do 50 mikrogramov skozi odmerni inhalator pod tlakom pri bolnikih s KOPB je glikopironij pokazal linearno farmakokinetiko z majhnim sistemskim kopičenjem v stanju dinamičnega ravnovesja (mediana razmerja kopičenja 2,2 – 2,5).

Navidezni volumen porazdelitve (V_z) inhaliranega glikopironija se je povečal v primerjavi z intravenskim infundiranjem (6.420 l v primerjavi s 323 l), kar kaže na počasnejše izločanje po inhalaciji.

Biotransformacija

Presnovni vzorec glikopironija *in vitro* (jetrni mikrosomi in hepatociti ljudi, psov, podgan, miši in kuncev) je bil med vrstami podoben, pri čemer je bila glavna presnovna reakcija hidroksilacija na fenilnih ali ciklopentilnih obročih. Ugotovili so, da je CYP2D6 edini encim, odgovoren za presnovo glikopironija.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja glikopironija pri zdravih prostovoljcih je bil približno 6 ur po intravenskem injiciranju, medtem ko je bil po inhalaciji pri bolnikih s KOPB v razponu od 5 do 12 ur v stanju dinamičnega ravnovesja. Po enkratni intravenski injekciji glikopironija se je 40 % odmerka izločilo z urinom v 24 urah. Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli ponavljajoče odmerke inhalacijskega glikopironija dvakrat na dan, je bila frakcija odmerka, izločenega z urinom, v razponu od 13,0 % do 14,5 % v stanju dinamičnega ravnovesja. Povprečni ledvični očistek je bil podoben za vse testirane razpone odmerkov tako po enkratni in ponavljajoči inhalaciji (razpon 281 – 396 ml/min).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakologija varnosti

V inhalacijski študiji s telemetriranimi psi je bil kardiovaskularni sistem glavni ciljni sistem za akutne učinke zdravila Trimbow (zvišanje srčnega utripa, znižanje krvnega tlaka, spremembe na EKG pri večjih odmerkih), kar so učinki, ki so najverjetneje v glavnem povezani z beta₂-adrenergičnim delovanjem formoterola in antimuskarinskim delovanjem glikopironija. Dokazov čezmerno aditivnih učinkov trojne kombinacije v primerjavi s posamičnimi učinkovinami ni bilo.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V inhalacijskih študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih z zdravilom Trimbow pri podganah in psih, ki so trajale do 13 tednov, so bile glavne opažene spremembe povezane z učinki na imunski sistem (verjetno zaradi sistemskih učinkov kortikosteroidov beklometazondipropionata in njegovega aktivnega presnovka beklometazon 17-monopropionata) in na kardiovaskularni sistem (verjetno povezano z beta₂-adrenergičnim delovanjem formoterola in antimuskarinskim delovanjem glikopironija). Toksikološki profil trojne kombinacije je bil enak kot pri posamičnih učinkovinah brez pomembnega povečanja toksičnosti ali nepričakovanih izsledkov.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Smatra se, da je beklometazondipropionat/beklometazon 17-monopropionat odgovoren za vpliv na sposobnost razmnoževanja pri podganah, na primer zmanjšanje stopnje oploditve, indeksa plodnosti, parametrov zgodnjega embrionalnega razvoja (izguba implantacije), zapoznelo okostenitev in povečano incidenco visceralnih sprememb; medtem ko so tokolitični in antimuskarinski učinki, pripisani beta₂-adrenergičnemu delovanju formoterola ter antimuskarinski učinki glikopironija prizadeli breje podgane v pozni fazi gestacije in zgodnji fazi laktacije ter povzročili izgubo mladičev.

Genotoksičnost

Genotoksičnosti zdravila Trimbow niso ocenili, vendar pa posamične učinkovine v običajnih testnih sistemih niso kazale genotoksične dejavnosti.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti za zdravilo Trimbow niso izvedli. Vendar pa v 104-tedenski študiji kancerogenosti pri podganah z inhaliranjem in peroralni 26-tedenski študiji kancerogenosti pri transgeni miši Tg.rasH2 glikopironijev bromid ni pokazal kancerogenega potenciala, objavljeni podatki v zvezi z dolgoročnimi študijami, izvedenimi z beklometazondipropionatom in formoterolijevim fumaratom pri podganah pa ne kažejo klinično pomembnega kancerogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni etanol
klorovodikova kislina
norfluran (potisni plin)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Tlačni vsebnik s 60 sprožitvami

20 mesecev

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 2 meseca pri temperaturi 25 °C. Po izdaji zdravila se lahko zdravilo shranjuje največ 2 meseca pri temperaturi do 25 °C.

Tlačni vsebnik s 120 sprožitvami

21 mesecev

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 3 mesece pri temperaturi 25 °C. Po izdaji zdravila se lahko zdravilo shranjuje največ 3 mesece pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

Pakiranja z 1 vsebnikom (60 sprožitvev ali 120 sprožitvev)

Pred izdajo zdravila

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja med uporabo glejte poglavje 6.3.

Skupna pakiranja z 2 ali 3 vsebniki (s po 120 sprožitvami)

Pred izdajo zdravila in po njem

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Pred uporabo naj bolnik inhalator vzame iz hladilnika in nekaj minut počaka, da se raztopina ogreje.

Za pogoje shranjevanja med uporabo glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tlačni vsebnik (obložen z aluminijem) z odmernim ventilom. Tlačni vsebnik je vstavljen v polipropilenski inhalator, ki ga sestavljata ustnik in števec odmerkov (60 sprožitvev ali 120 sprožitvev na tlačni vsebnik) in je na voljo s polipropilenskim pokrovčkom ustnika.

Velikosti pakiranj:

Pakiranje z 1 vsebnikom s 60 ali 120 sprožitvami.

Skupno pakiranje, ki vsebuje 240 sprožitvev (2 vsebnika s po 120 sprožitvami).

Skupno pakiranje, ki vsebuje 360 sprožitvev (3 vsebniki s po 120 sprožitvami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za farmacevta:

Na pakiranje vpišite datum, ko ste zdravilo izdali bolniku.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1208/006
EU/1/17/1208/007
EU/1/17/1208/008
EU/1/17/1208/009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. julij 2017
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Trimbow 88 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov prašek za inhaliranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En dostavljen odmerek (količina, ki zapusti ustnik) vsebuje 88 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija (v obliki 11 mikrogramov glikopironijevega bromida).

Ena odmerjena količina vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija (v obliki 12,5 mikrograma glikopironijevega bromida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena inhalacija vsebuje 9,9 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje

Bel do skoraj bel prašek v belem inhalatorju (NEXThaler).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Vzdrževalno zdravljenje pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB), ki ni ustrezno zdravljena s kombinacijo inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ ali s kombinacijo dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ in dolgodelujočega antagonist muskarinskih receptorjev (za učinke na obvladovanje simptomov in preprečevanje poslabšanja glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek sta dve inhalaciji dvakrat na dan.
Največji odmerek sta dve inhalaciji dvakrat na dan.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

Zdravilo Trimbow se lahko uporablja v priporočenem odmerku pri bolnikih z blago (stopnjo glomerularne filtracije [GFR] od ≥ 50 do < 80 ml/min/1,73 m²) do zmerno (GFR od ≥ 30 do < 50 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic. Uporaba pri bolnikih s hudo (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo (GFR < 15 ml/min/1,73 m²), ki zahteva dializno zdravljenje,

zlasti v povezavi s pomembnim zmanjšanjem telesne mase, je možna le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Relevantnih podatkov o uporabi zdravila Trimbow pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni, zato je treba zdravilo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Trimbow ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji (pri otrocih, starih do 18 let) za indikacijo KOPB.

Način uporabe

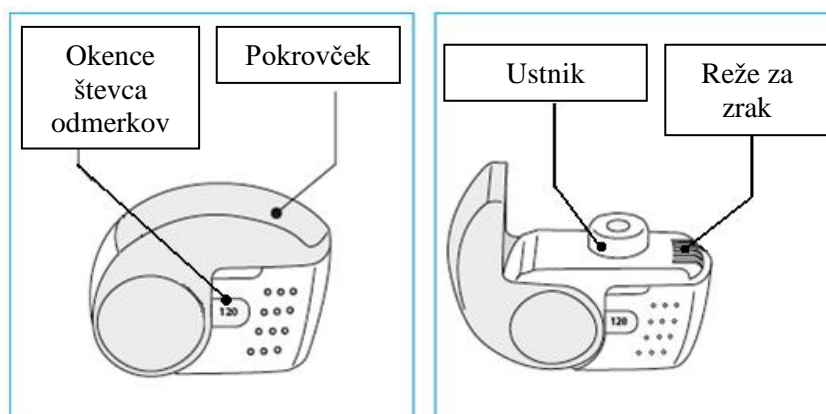
Za inhaliranje.

Inhalator se aktivira z vdihom. Za zagotovitev pravilne uporabe zdravila mora zdravnik ali drug zdravstveni delavec bolniku pokazati, kako se inhalator pravilno uporablja, nato pa redno preverjati ustreznost bolnikove tehnike inhaliranja (glejte spodnja "Navodila za uporabo").

Bolniku je treba svetovati, da natančno prebere Navodilo za uporabo in sledi napotkom v navodilu.

Po vsakem inhaliranju naj si bolnik izpere usta ali grgra vodo, a naj je ne pogoltne, ali pa si umije zobe (glejte poglavje 4.2).

Navodila za uporabo



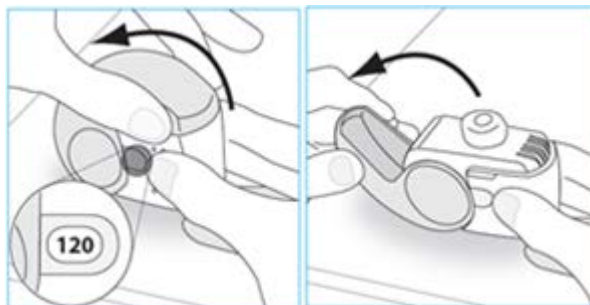
Bolnika seznanite z napotki za uporabo inhalatorja

- Če mošnjiček ni zapečaten ali je poškodovan oziroma če je inhalator videti počen ali poškodovan, ga mora bolnik vrniti farmacevtu, ki ga je izdal, in dobiti novega.
- Bolnik mora zapisati datum odprtja mošnjička na nalepko na škatli.
- Okence števca odmerkov mora kazati "120". Če je prikazana številka manjša od "120", mora bolnik inhalator vrniti osebi, ki ga je izdala, in dobiti novega.

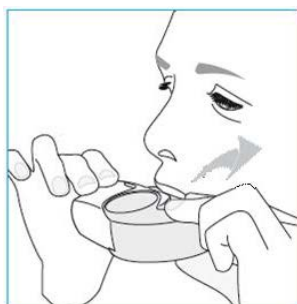
Uporaba inhalatorja

Bolnik naj med inhaliranjem iz inhalatorja stoji ali vzravnano sedi. Upoštevati je treba spodnje korake.

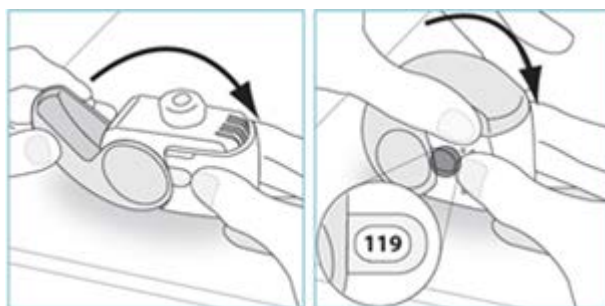
1. Bolnik naj inhalator drži v pokončnem položaju, preveri število odmerkov (katera koli številka med "1" in "120" pomeni, da so še na voljo odmerki) in povsem odpre pokrovček.



2. Bolnik naj počasi izdihnej kolikor zmore brez neprijetnega občutka, da izprazni pljuča.
3. Bolnik naj z ustnicami objame ustnik, tako da so reže za zrak proste oziroma da ne inhalira v reže za zrak.
4. Bolnik naj močno in globoko vdihne skozi usta. Med jemanjem odmerka bo lahko zaznal okus ali zaslišal oziroma začutil klik.



5. Nato naj bolnik vzame inhalator iz ust, zadrži sapo tako dolgo, kolikor zmore, da mu še ni neprijetno (5-10 sekund) in potem počasi izdihne. Bolnik naj ne izdihne v inhalator.
6. Po uporabi naj bolnik inhalator znova postavi v pokončni položaj, do konca zapre pokrovček in preveri števec odmerkov, da se prepriča, da se številka pomakne za eno navzdol.



7. Če mora bolnik vzeti dodatni odmerek, naj ponovi korake 1–6.

OPOMBA: Če bolnik ni inhaliral skozi inhalator, se število inhalacij, prikazano v okencu na ohišju, po zaprtju pokrovčka ne zmanjša. Bolniku je treba povedati, naj pokrovček inhalatorja odpre le, ko je to potrebno. Če bolnik odpre inhalator, ne da bi inhaliral, nato pa zapre pokrovček, se odmerek premakne nazaj v posodo za prašek v inhalatorju; naslednji odmerek se lahko varno inhalira.

Čiščenje

Redno čiščenje inhalatorja običajno ni potrebno. Bolnik lahko inhalator po uporabi očisti s suho krpo ali robčkom, vendar ne z vodo ali drugimi tekočinami.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ni za akutno uporabo

To zdravilo ni indicirano za zdravljenje akutnih epizod bronhospazmov ali za zdravljenje akutnega poslabšanja bolezni (tj. kot rešilno zdravljenje).

Preobčutljivost

Po jemanju zdravila so poročali o takojšnjih preobčutljivostnih reakcijah. Če se pojavijo znaki, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti angioedem (vključno s težavami pri dihanju ali požiranju, oteklostjo jezika, ustnic in obraza), urtikarijo ali kožni izpuščaj, je treba zdravljenje takoj prekiniti in uvesti drugo zdravljenje.

Paradokсни bronhospazem

Paradokсни bronhospazem se lahko pojavi s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in kratke sape po odmerjanju. To je treba takoj zdraviti s hitro delujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem (olajševalcem). Zdravljenje je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je to potrebno.

Poslabšanje bolezni

Priporoča se, da se zdravljenje ne prekine nenadoma. Če bolniki menijo, da zdravljenje ni učinkovito, naj zdravljenje nadaljujejo, vendar naj poiščejo medicinski nasvet. Povečana uporaba olajševalnih bronhodilatatorjev kaže na slabšanje osnovne bolezni, zato je treba zdravljenje ponovno oceniti. Nenadno ali napredujoče slabšanje simptomov je lahko življenjsko ogrožajoče, zato mora bolnika nujno pregledati zdravnik.

Kardiovaskularni učinki

Zaradi prisotnosti dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ in dolgodelujočega antagonistu muskarinskih receptorjev je treba zdravilo Trimbrow uporabljati previdno pri bolnikih s srčnimi aritmijami, zlasti z atrioventrikularnim blokom tretje stopnje in tahiaritmijami (pospešeno in/ali nepravilno bitje srca, vključno z atrijsko fibrilacijo), idiopatsko subvalvularno aortno stenozo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, hudo boleznijo srca (zlasti akutni miokardni infarkt, ishemična bolezen srca, kongestivno srčno popuščanje), okluzivnimi boleznimi žilja (zlasti arterioskleroza), arterijsko hipertenzijo in anevrizmo.

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov z znanim podaljšanjem intervala QTc ali sumom nanj (QTc > 450 milisekund za moške ali > 470 milisekund za ženske), bodisi prirojenim ali povzročenim z zdravili. Bolniki z diagnozo opisanih kardiovaskularnih bolezni so bili izključeni iz kliničnih študij z zdravilom Trimbrow.

Če je načrtovana anestezija s halogeniranimi anestetiki, je treba zagotoviti, da se zdravilo Trimbrow ne uporabi vsaj 12 ur pred začetkom anestezije, saj obstaja tveganje srčnih aritmij.

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov s tirotoksikozo, sladkorno boleznijo, feokromocitomom in nezdravljeno hipokaliemijo.

Pljučnica pri bolnikih s KOPB

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opažali večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroida, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah.

Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico znotraj skupine inhalacijskih kortikosteroidnih zdravil razlikuje.

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB.

Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizek indeks telesne mase (ITM) in huda oblika KOPB.

Sistemiški učinki kortikosteroidov

Pri vseh inhalacijskih kortikosteroidih se lahko pojavijo sistemiški učinki, zlasti ob velikih odmerkih, ki se jih jemlje dolgo časa. Dnevni odmerek zdravila Trimbaw ustreza srednjemu odmerku inhalacijskega kortikosteroida; poleg tega so ti učinki bistveno manj verjetni med uporabo inhalacijskih kortikosteroidov kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemiški učinki vključujejo: Cushingov sindrom, z njim povezane značilnosti, supresija delovanja nadledvičnih žlez, upočasnitev rasti, zmanjšanje mineralne gostote kosti in redkeje vrsto psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (zlasti pri otrocih). Zato so redni pregledi bolnikov pomembni.

Zdravilo Trimbaw je treba pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo ter pri bolnikih z glivično in virusno okužbo dihal uporabljati previdno.

Hipokaliemija

Zdravljenje z agonistom adrenergičnih receptorjev beta₂ lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo. To lahko povzroči neželene kardiovaskularne učinke. Posebna pozornost se svetuje pri bolnikih s hudo boleznijo, ker lahko hipoksija stopnjuje ta učinek. Hipokaliemijo lahko okrepi tudi sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki lahko inducirajo hipokaliemijo, kot so derivati ksantina, steroidi in diuretiki (glejte poglavje 4.5).

Previdnost se priporoča tudi pri uporabi številnih olajševalnih bronhodilatatorjev. V takih situacijah se priporoča nadziranje serumske koncentracije kalija.

Hiperglikemija

Inhaliranje formoterola lahko povzroči povišanje ravni glukoze v krvi. Zato je treba med zdravljenjem spremljati ravni glukoze v krvi po uveljavljenih smernicah za bolnike s sladkorno boleznijo.

Antiholinergični učinek

Glikopironij je treba pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem, prostatično hiperplazijo ali zastajanjem urina uporabljati previdno. Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem in jim naročiti, naj prenehajo zdravljenje in se takoj posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo ti znaki ali simptomi.

Prav tako se zaradi antiholinergičnega učinka glikopironija dolgotrajnega sočasnega dajanja z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergike, ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s hudo okvaro ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, vključno s tistimi s končno ledvično odpovedjo, ki zahteva dializno zdravljenje, zlasti če je povezana s pomembnim zmanjšanjem telesne mase, se lahko zdravilo Trimbrow uporablja le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 5.2). Te bolnike je treba spremljati zaradi možnih neželenih učinkov.

Bolniki s hudo okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se lahko zdravilo Trimbrow uporablja le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 5.2). Te bolnike je treba spremljati zaradi možnih neželenih učinkov.

Preprečevanje orofaringealnih okužb

Z namenom zmanjšanja orofaringealnih okužb s kandido je treba bolnikom svetovati, da si usta izperejo z vodo ali jo grgrajo, a naj je ne pogoltnejo, ali da si po inhaliranju predpisanega odmerka umijejo zobe.

Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Vsebnost laktoze

Zdravilo vsebuje laktozo.

Laktoza vsebuje majhne količine mlečnih beljakovin, ki lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Ker se glikopironij izloča v glavnem skozi ledvice, se lahko pojavijo interakcije z zdravili, ki vplivajo na mehanizem ledvičnega izločanja (glejte poglavje 5.2). Učinek zaviranja organskega kationskega prenašalca (z uporabo cimetidina kot primarnega zaviralca prenašalcev OCT2 in MATE1) v ledvicah na dispozicijo inhaliranega glikopironija je pokazal omejeno povečanje skupne sistemske izpostavljenosti (AUC_{0-t}) za 16 % in majhno zmanjšanje ledvičnega izločanja za 20 % zaradi sočasnega dajanja cimetidina.

Beklometazon je manj odvisen od presnove s pomočjo encimov CYP3A kot nekateri drugi kortikosteroidi in na splošno medsebojno delovanje ni verjetno, vendar ni mogoče izključiti možnosti sistemskih učinkov pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A (npr. ritonavirja, kobicistata), zato se pri uporabi tovrstnih zdravil priporočata previdnost in ustrezno spremljanje.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

V povezavi s formoterolom

Nekardioselektivnim zaviralcem beta-adrenergičnih receptorjev (vključno s kapljicami za oko) se je treba pri bolnikih, ki uporabljajo inhalacijski formoterol, izogniti. Če se dajejo zaradi nujnih razlogov, se učinek formoterola zmanjša ali izniči.

Sočasna uporaba drugih beta-adrenergičnih zdravil ima lahko aditivni učinek, zato je pri predpisovanju drugih beta-adrenergičnih zdravil sočasno s formoterolom potrebna previdnost.

Sočasno zdravljenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, antihistaminiki, zaviralci monoaminooksidaze, tricikličnimi antidepresivi in fenotiazini lahko podaljša interval QT in poveča tveganje ventrikularnih aritmij. Poleg tega lahko L-dopa, L-tiroksin, oksitocin in alkohol zmanjšajo toleranco srca za simpatikomimetike beta₂.

Sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, lahko pri bolnikih sproži hipertenzivno reakcijo.

Pri tistih bolnikih, ki sočasno dobijo anestetik iz skupine halogeniranih ogljikovodikov, je večja nevarnost pojava aritmij.

Sočasno zdravljenje z derivati ksantina, steroidi ali diuretiki lahko še okrepi morebitno hipokaliemično delovanje agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, zdravljenih z digitalisovimi glikozidi, lahko hipokaliemija poveča nagnjenost k motnjam srčnega ritma.

V povezavi z glikopironijem

Dolgotrajnega sočasnega dajanja zdravila Trimbow z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergike, niso preučili in se zato ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Trimbow pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Znano je, da glukokortikoidi povzročajo učinke v zgodnji gestacijski fazi, medtem ko imajo beta₂-simpatomimetiki, kot je formoterol, tokolitične učinke. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo in med porodom uporabi zdravila Trimbow bolje izogibati.

Zdravilo Trimbow se lahko med nosečnostjo uporablja le, če so pričakovane koristi za mater večje od možnega tveganja za zarodek. Pri dojenčkih in novorojenčkih, rojenim materam, ki so prejele večje odmerke, je treba zato spremljati pojav zaviranja nadledvičnih žlez.

Dojenje

Ni relevantnih kliničnih podatkov o uporabi zdravila Trimbow med dojenjem pri ljudeh.

Glukokortikoidi se izločajo v materino mleko. Razumno je predvidevati, da se tudi beklometazondipropionat in njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Ni znano, ali se formoterol ali glikopironij (vključno z njunimi presnovki) izločata v materino mleko, a so ju zaznali v mleku živali v laktaciji. Antiholinergiki kot glikopironij lahko zavrejo laktacijo. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Trimbow, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Specifičnih študij varnosti zdravila Trimbow glede plodnosti pri ljudeh niso izvedli. Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Trimbow nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V 4-tedenski študiji je bil varnostni profil zdravila Trimbow v obliki praška za inhaliranje podoben, kot so ga opazili pri zdravilu Trimbow v obliki raztopine pod tlakom.

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih s KOPB oz. astmo z zdravilom Trimbow v obliki raztopine pod tlakom so bili disfonija (0,3 % oz. 1,5 %) in oralna kandidiaza (0,8 % oz. 0,3 %), ki sta normalno povezani z inhalacijskimi kortikosteroidi; mišični spazmi (0,4 % oz. 0,2 %), ki se lahko pripišejo sestavini dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ in suha usta (0,4 % oz. 0,5 %), kar je običajni antiholinergični učinek. Podobno so tudi pri zdravilu Trimbow v obliki praška za inhaliranje poročali o suhih ustih pri dveh bolnikih (0,6 %). Pri bolnikih z astmo neželeni učinki običajno prevladujejo v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja in postanejo manj pogosti pri dolgoročni uporabi (po 6 mesecih zdravljenja).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se pojavili v kliničnih študijah in izkušnjah v obdobju trženja zdravila, in so povezani z beklometazondipropionatom/formoterolom/glikopironijem, in seznam neželenih učinkov za posamezne sestavine na trgu so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem po MedDRA | Neželeni učinek | Pogostnost neželenih učinkov |
|--------------------------------------|---|------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | pljučnica (pri bolnikih s KOPB), faringitis, oralna kandidiaza, okužba sečil ¹ , nazofaringitis ¹ | pogosti |
| | gripa ¹ , oralna glivična okužba, orofaringealna kandidiaza, ezofagealna kandidiaza, glivični (oro)faringitis, sinusitis ¹ , rinitis ¹ , gastroenteritis ¹ , vulvovaginalna kandidiaza ¹ | občasni |
| | okužbe spodnjih dihal (glivične) | redki |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | granulocitopenija ¹ | občasni |
| | trombocitopenija ¹ | zelo redki |
| Bolezni imunskega sistema | alergijski dermatitis ¹ | občasni |
| | preobčutljivostne reakcije, vključno z eritemom, edemom ustnic, obraza, oči in faringealnim edemom | redki |
| Bolezni endokrinega sistema | supresija nadledvične žleze ¹ | zelo redki |
| Presnovne in prehranske motnje | hipokaliemija, hiperglikemija | občasni |
| | zmanjšan apetit | redki |
| Psihiatrične motnje | nemir ¹ | občasni |
| | psihomotorična hiperaktivnost ¹ , motnje spanja ¹ , anksioznost, depresija ¹ , agresija ¹ , spremenjeno vedenje (predvsem pri otrocih) ¹ | neznana pogostnost |
| | nespečnost | redki |
| Bolezni živčevja | glavobol | pogosti |
| | tremor, omotica, disgevizija ¹ , hipoestezija ¹ | občasni |
| | hipersomnija | redki |
| Očesne bolezni | zamegljen vid ¹ (glejte tudi poglavje 4.4) | neznana pogostnost |
| | glavkom ¹ , katarakta ¹ | zelo redki |

| Organski sistem po MedDRA | Neželeni učinek | Pogostnost neželenih učinkov |
|---|--|------------------------------|
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | otosalpingitis ¹ | občasni |
| Srčne bolezni | atrijska fibrilacija, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, tahikardija, tahiaritmija ¹ , palpitanje | občasni |
| | angina pectoris (stabilna ¹ in nestabilna), ekstrasistole (ventrikularne ¹ ali supraventrikularne), nodalni ritem, sinusna bradikardija | redki |
| Žilne bolezni | hiperemija ¹ , vročinski oblivi ¹ , hipertenzija | občasni |
| | ekstravazacija krvi | redki |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | disfonija | pogosti |
| | astmatična kriza ¹ , kašelj, produktivni kašelj ¹ , draženje žrela, epistaksa ¹ , faringealni eritem | občasni |
| | paradoksn bronhospazem ¹ , poslabšanje astme, orofaringealna bolečina, faringealno vnetje, suho žrelo | redki |
| | dispneja ¹ | zelo redki |
| Bolezni prebavil | driska ¹ , suha usta, disfagija ¹ , navzea ¹ , dispepsija ¹ , skeleč občutek na ustnicah ¹ , zobni karies ¹ , (aftozni) stomatitis | občasni |
| Bolezni kože in podkožja | izpuščaj ¹ , urtikarija, pruritus, hiperhidroza ¹ | občasni |
| | angioedem ¹ | redki |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | mišični spazem, mialgija, bolečine v okončinah ¹ , mišično-skeletna bolečina v prsnem košu ¹ | občasni |
| | zaostanek v rasti ¹ | zelo redki |
| Bolezni sečil | disurija, retencija urina, nefritis ¹ | redki |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | utrujenost ¹ | občasni |
| | astenija | redki |
| | periferni edem ¹ | zelo redki |
| Preiskave | zvečanje ravni C-reaktivnega proteina ¹ , počano število trombocitov ¹ , zvečanje vrednosti prostih maščobnih kislin ¹ , zvečanje ravni insulina v krvi ¹ , zvečanje vrednosti ketonskih teles v krvi ¹ , zmanjšanje ravni kortizola ¹ | občasni |
| | zvišanje krvnega tlaka ¹ , znižanje krvnega tlaka ¹ | redki |
| | zmanjšanje kostne gostote ¹ | zelo redki |

¹ Neželeni učinki, poročani v povzetku glavnih značilnosti zdravila za vsaj eno od posamičnih sestavin, ki pa jih niso opazili med neželenimi učinki v kliničnem razvoju zdravila Trimbow

Med neželenimi učinki, ki so jih opazili, so naslednji običajno povezani z:

Beklometazondipropionatom

Pljučnica, oralna glivična okužba, glivična okužba spodnjih dihal, disfonija, draženje žrela, hiperglikemija, psihiatrične motnje, zmanjšanje ravni kortizola, zamegljen vid;

Formoterolom

Hipokaliemija, hiperglikemija, tremor, palpitanje, mišični spazmi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, zvišanje krvnega tlaka, znižanje krvnega tlaka, atrijska fibrilacija, tahikardija, tahiaritmija, angina pectoris (stabilna in nestabilna), ventrikularne ekstrasistole, nodalni ritem;

Glikopironijem

Glavkom, atrijska fibrilacija, tahikardija, palpitanje, suha usta, zobni karies, disurija, retencija urina, okužba sečil.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila Trimbow lahko povzroči znake in simptome zaradi farmakološkega delovanja posamičnih sestavin, vključno s tistimi, ki se pojavijo pri prevelikem odmerjanju drugih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ ali antiholinergikov in so skladni z znanimi učinki razreda inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). Če pride do prevelikega odmerjanja je treba bolnikove simptome zdraviti podporno in bolnika ustrezno spremljati, kot je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergiški v kombinaciji z antiholinergiki, vključno s kortikosteroidi v trojnih kombinacijah, oznaka ATC: R03AL09.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Trimbow vsebuje beklometazondipropionat, formoterol in glikopironij (kombinacija BDP/FF/G) v obliki suhega praška, iz katerega nastane izredno fini aerosol z izredno majhnimi delci in kodepozicijo treh učinkovin. Aerosolni delci zdravila Trimbow so povprečno veliko manjši kot delci v formulacijah, ki niso v obliki izredno majhnih delcev. Beklometazondipropionat v obliki izredno majhnih delcev ima veliko močnejši učinek kot formulacije, kjer porazdelitev ni v obliki izredno majhnih delcev (100 mikrogramov beklometazondipropionata v obliki izredno majhnih delcev v zdravilu Trimbow ustreza 250 mikrogramom beklometazondipropionata v formulacijah, ki niso v obliki izredno majhnih delcev).

Beklometazondipropionat

V priporočenih odmerkih inhalirani beklometazondipropionat deluje v pljučih glukokortikoidno protivnetno. Glukokortikoidi se obsežno uporabljajo za zaviranje vnetij pri kroničnih vnetnih boleznih dihalnih poti. Njihovo delovanje poteka z vezavo na glukokortikoidne receptorje v citoplazmi, kar poveča transkripcijo genov, ki kodirajo protivnetne proteine.

Formoterol

Formoterol je selektivni agonist adrenergičnih receptorjev beta₂, ki pri bolnikih z reverzibilno obstrukcijo dihal povzroči sprostitvev gladkih mišic v bronhijih. Bronhodilatacijski učinek se pojavi hitro, od 1 do 3 minut po inhalaciji, in traja 12 ur po uporabi odmerka.

Glikopironij

Glikopironij je dolgodelujoči antagonist muskarinskih receptorjev (antiholinergik) z visoko afiniteto, ki se uporablja za inhaliranje pri bronhodilatatornem zdravljenju. Glikopironij deluje tako, da zavira bronhokonstriktorno delovanje acetilholina na gladke mišične celice v dihalnih poteh, s čimer omogoči dilatacijo dihalnih poti. Glikopironijev bromid je antagonist muskarinskih receptorjev z visoko afiniteto in dokazali so, da je za humane receptorje M₃ več kot 4-krat bolj selektiven kot za humane receptorje M₂.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Trimbrow v obliki praška za inhaliranje

Razvojni program zdravila Trimbrow v obliki praška za inhaliranje, izveden s kombinacijo BDP/FF/G 88/5/9, je vključeval eno 4-tedensko študijo neinferiornosti. Študija TRI-D je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, dvojno zakrita, z aktivno kontrolo nadzorovana, 3-smerna navzkrižna študija, v kateri so primerjali 3 obdobja po 4 tedne trajajočega zdravljenja z kombinacijo BDP/FF/G v obliki praška za inhaliranje, kombinacijo BDP/FF/G v obliki inhalacijske raztopine pod tlakom ali s fiksnim odmerkom kombinacije beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov v obliki inhalacijske raztopine pod tlakom, pri čemer so v vseh primerih zdravilo dali v obliki 2 inhalacij dvakrat na dan, obdobja pa so bila ločena z 2-tedenskimi obdobji izločanja zdravila pri bolnikih s stabilno, zmerno do hudo obliko KOPB. Soprimarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila sprememba od izhodišča v vrednosti FEV_1 AUC_{0-12h}, normalizirani s časom, in v najnižji vrednosti FEV_1 v obdobju 24 ur na 28. dan.

Vpliv na pljučno funkcijo

Randomiziranih je bilo 366 bolnikov. Neinferiornost kombinacije BDP/FF/G v obliki praška za inhaliranje v primerjavi z kombinacijo BDP/FF/G v obliki inhalacijske raztopine pod tlakom je bila dokazana za oba soprimarna opazovana dogodka, pri čemer so bile spodnje meje intervala zaupanja prilagojenih povprečnih razlik nad mejo neinferiornosti -50 ml: v obdobju 24 ur na 28. dan so bile prilagojene povprečne razlike (95-% IZ) za FEV_1 AUC_{0-12h} -20 ml (-35 ; -6), za najnižjo vrednost FEV_1 pa 3 ml (-15 ; 20).

Kombinacija BDP/FF/G je tako v obliki praška za inhaliranje kot tudi inhalacijske raztopine pod tlakom bistveno izboljšala vrednosti FEV_1 AUC_{0-12h} v primerjavi s fiksnim odmerkom kombinacije beklometazondipropionata in formoterola v obliki inhalacijske raztopine pod tlakom, in sicer za 85 ml (95-% IZ: 70; 99) oziroma 105 ml (95-% IZ: 90; 120) ($p < 0,001$ pri obeh).

Inspiratorni pretok

Izvedli so odprto študijo s placebom, z namenom potrditve, da na inspiratorni pretok, ki bi ga lahko ustvarili skozi inhalator, ne vplivajo bolnikova starost, bolezen in resnost bolezni ter bi zato lahko dosegli aktivacijo in zagotovili prejem učinkovin iz pripomočka pri vseh bolnikih. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek bolnikov v posamezni starostni skupini in skupini bolezni, ki so bili sposobni aktivirati inhalator. V študiji je sodelovalo devetinosemdest bolnikov v starostnem razponu 5 - 84 let, vključno z bolniki z zmerno in hudo astmo (predvideni $FEV_1 > 60$ % oziroma ≤ 60 %) in bolniki z zmerno in hudo KOPB (predvideni $FEV_1 \geq 50$ % oziroma < 50 %). Vsi bolniki, ne glede na starost, bolezen in resnost bolezni so zmogli ustvariti zadosten inspiratorni pretok za aktiviranje inhalatorja. V dodatni odprti študiji s placebom so bolniki z blago do hudo KOPB, ne glede na njihovo funkcionalno omejitvev, zmogli učinkovito aktivirati in uporabljati inhalator.

Zdravilo Trimbrow v obliki raztopine pod tlakom

Razvojni program zdravila Trimbrow v obliki raztopine pod tlakom pri KOPB, izvedena s kombinacijo BDP/FF/G 87/5/9, je vključevala dve 52-tedenski študiji z aktivno kontrolo. V študiji TRILOGY so primerjali kombinacijo BDP/FF/G s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov, dve inhalaciji dvakrat na dan (1.368 randomiziranih bolnikov). V študiji TRINITY so primerjali kombinacijo BDP/FF/G s tiotropijem 18 mikrogramov praška za inhaliranje, trda kapsula, ena inhalacija enkrat na dan; poleg tega so učinke primerjali s trojno kombinacijo, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov (kar ustreza danemu odmerku 84,6/5,0 mikrograma), dve inhalaciji dvakrat na dan, plus tiotropij 18 mikrogramov prašek za inhaliranje, trda kapsula, ena inhalacija enkrat na dan (2.691 randomiziranih bolnikov). V študiji TRIBUTE so primerjali kombinacijo BDP/FF/G s fiksno kombinacijo indakaterola/glikopironija 85/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trda kapsula, ena inhalacija enkrat na dan (1.532 randomiziranih bolnikov).

Zmanjšanje poslabšanj KOPB

BDP/FF/G je v 52 tednih zmanjšala stopnjo zmernih/hudih poslabšanj za 23 % v primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola (razmerje: 0,41 v primerjavi z 0,53 dogodka na bolnika/leto; $p = 0,005$), za 20 % v primerjavi s tiotropijem (razmerje: 0,46 v primerjavi z 0,57 dogodka na bolnika/leto; $p = 0,003$) in za 15 % v primerjavi s fiksno kombinacijo indakaterola in glikopironija (razmerje: 0,50 v primerjavi z 0,59 dogodka na bolnika/leto; $p = 0,043$). V primerjavi kombinacije BDP/FF/G s trojno kombinacijo, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus tiotropija, niso opazili razlik (razmerje zmernih/hudih poslabšanj: 0,46 v primerjavi z 0,45 dogodka na bolnika/leto).

Vpliv na pljučno funkcijo

V primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola je kombinacija BDP/FF/G izboljšala FEV₁ pred odmerkom za 71 ml po 28 dneh, za 81 ml po 26-tedenskem zdravljenju in za 63 ml po 52-tedenskem zdravljenju. V primerjavi s tiotropijem je kombinacija BDP/FF/G izboljšala FEV₁ pred odmerkom za 51 ml po 26-tedenskem zdravljenju in za 61 ml po 52-tedenskem zdravljenju. Ta izboljšanja so bila statistično značilna ($p < 0,001$). V primerjavi s fiksno kombinacijo indakaterola in glikopironija je kombinacija BDP/FF/G izboljšala povprečni FEV₁ pred odmerkom po 52-tedenskem zdravljenju za 22 ml ($p = 0,018$). Podobna izboljšanja so opazili v 26. in 52. tednu, čeprav niso bila statistično pomembna. V primerjavi kombinacije BDP/FF/G in trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus tiotropija, niso opazili razlik (razlika 3 ml v FEV₁ pred odmerkom po 52 tednih zdravljenja).

Simptomatski izidi

Kombinacija BDP/FF/G je bila statistično značilno boljša od fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola, od tiotropija in fiksne kombinacije indakaterola in glikopironija v smislu izboljšanja kakovosti življenja (izmerjeno kot skupni seštevek po vprašalniku SGRQ – *Saint George Respiratory Questionnaire*).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Trimbow za vse podskupine pediatrične populacije s KOPB (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Trimbow – fiksna kombinacija

Farmakokinetiko beklometazondipropionata (in njegovega aktivnega presnovka beklometazon 17-monopropionata), formoterola in glikopironijevega bromida so preučili v farmakokinetični študiji, ki so jo opravili pri zdravih prostovoljcih, kjer so primerjali zdravilo Trimbow v obliki praška za inhaliranje z zdravilom v obliki raztopine pod tlakom, pri čemer obe obliki vsebujeta beklometazondipropionat, formoterolijev fumarat in glikopironijev bromid jakosti 100/6/12,5 µg/inhalacijo, (8 inhalacij ustreza skupnemu odmerku 800/48/100 µg). Relativna skupna sistemska izpostavljenost je bila ocenjena brez uporabe zaužitja aktivnega oglja z namenom absorpcije učinkovine iz pljuč in iz prebavil, medtem ko so relativno biološko uporabnost v pljučih preučili z uporabo zaužitja aktivnega oglja za preprečitev absorpcije učinkovine iz prebavil. Beklometazondipropionat se je hitro absorbiral in dosegel največjo koncentracijo v plazmi 10 min po odmerku zdravila Trimbow tako v obliki praška za inhaliranje kot tudi inhalacijske raztopine pod tlakom. Uporaba praška za inhaliranje je v primerjavi z raztopino pod tlakom povzročila povečano skupno sistemske izpostavljenost (1,2-kratno za C_{max} in 2,4-kratno za AUC_{0-t}) in biološko uporabnost v pljučih (1,3-kratno za C_{max} in 2,5-kratno za AUC_{0-t}). Beklometazon 17-monopropionat je nastal hitro in dosegel največjo koncentracijo v plazmi približno 15 – 30 min po uporabi zdravila. Uporaba praška za inhaliranje je povzročila rahlo nižjo skupno sistemske izpostavljenost v primerjavi z raztopino pod tlakom (–17 % za C_{max} in –16 % za AUC_{0-t}), medtem ko je bila biološka uporabnost v pljučih za AUC_{0-t} enakovredna, za C_{max} pa nekoliko nižja (–13 %).

Formoterol se je hitro absorbiral in dosegel največjo koncentracijo v plazmi 10 min po odmerku zdravila Trimbrow tako v obliki praška za inhaliranje kot tudi inhalacijske raztopine pod tlakom. Uporaba praška za inhaliranje je v primerjavi z raztopino pod tlakom povzročila povečano skupno sistemsko izpostavljenost (1,6-kratno za C_{max} in 1,2-kratno za AUC_{0-t}) in biološko uporabnost v pljučih (1,8-kratno za C_{max} in 1,9-kratno za AUC_{0-t}).

Za farmakokinetični profil glikopironijevega bromida je značilna hitra absorpcija z največjo koncentracijo v plazmi 10 min po odmerku tako v obliki praška za inhaliranje kot tudi inhalacijske raztopine pod tlakom. Skupna sistemsko izpostavljenost pri prašku za inhaliranje je bila enakovredna kot pri raztopini pod tlakom, vendar 2,2-krat večja, ko so jo ocenili kot največjo koncentracijo. Biološka uporabnost v pljučih je bila večja pri prašku za inhaliranje, pri čemer se je vrednost C_{max} povečala za 2,9-krat in vrednost AUC_{0-t} za 1,2-krat.

Učinek okvare ledvic

Blaga do huda okvara ledvic ni vplivala na sistemsko izpostavljenost (AUC_{0-t}) beklometazondipropionatu, njegovemu presnovku beklometazon 17-monopropionatu in formoterolu. Pri glikopironiju ni bilo vpliva pri osebah z blago in zmerno okvaro ledvic. Vendar pa so opazili povečanje skupne sistemske izpostavljenosti za do 2,5-krat pri osebah s hudo okvaro ledvic (stopnja glomerularne filtracije pod $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kot posledica močnega zmanjšanja količine, izločene v urin (približno 90-odstotno zmanjšanje ledvičnega očistka glikopironija). Simulacije, opravljene na farmakokinetičnem modelu, so pokazale, da je tudi v primeru izjemnih vrednosti sopsremenljivk (telesna masa manj kot 40 kg in sočasno stopnja glomerularne filtracije pod $27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) izpostavljenost učinkovinam v zdravilu Trimbrow ostala v razponu približno 2,5-kratnika v primerjavi z izpostavljenostjo običajnega bolnika z mediano sopsremenljivk.

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat je predzdravilo s šibko afiniteto za vezavo na glukokortikoidne receptorje, ki se hidrolizira preko encimov esteraze v aktivni presnovek beklometazon 17-monopropionat, ki ima močnejšo topikalno protivnetno aktivnost v primerjavi s predzdravilom beklometazondipropionatom.

Absorpcija, porazdelitev in biotransformacija

Inhalirani beklometazondipropionat se hitro absorbira skozi pljuča; pred absorpcijo pride do znatne pretvorbe v beklometazon 17-monopropionat z encimi esteraze, ki so prisotni v večini tkiv. Sistemsko razpoložljivost aktivnega presnovka izhaja iz pljuč (36 %) in absorpcije zaužitega odmerka v prebavilih. Biološka uporabnost zaužitega beklometazondipropionata je zanemarljiva; vendar predsistemska pretvorba v beklometazon 17-monopropionat povzroči, da se 41 % odmerka absorbira kot aktivni presnovek. Povečanje sistemske izpostavljenosti je približno linearno z večanjem inhaliranega odmerka. Absolutna biološka uporabnost po inhalaciji je približno 2 % nominalnega odmerka za nespremenjen beklometazondipropionat in 62 % za beklometazon 17-monopropionat. Po intravenskem odmerjanju je za odstranjevanje beklometazondipropionata in njegovega aktivnega presnovka značilen velik očistek v plazmi (150 oz. 120 l/h), z majhnim volumnom porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja za beklometazondipropionat (20 l) in večjo porazdelitvijo njegovega aktivnega presnovka v tkivu (424 l). Vezava na beljakovine v plazmi je zmerno velika.

Izločanje

Izločanje v blatu je glavna pot izločanja beklometazondipropionata, pretežno kot polarnih presnovkov. Izločanje beklometazondipropionata in njegovih presnovkov skozi ledvice je zanemarljivo. Končna razpolovna doba izločanja je 0,5 ure za beklometazondipropionat in 2,7 ure za beklometazon 17-monopropionat.

Bolniki z jetrno okvaro

Farmakokinetike beklometazondipropionata pri bolnikih z jetrno okvaro niso preučili, vendar pa se ne pričakuje, da bi jetrna okvara spremenila farmakokinetiko in profil varnosti beklometazondipropionata, saj se beklometazondipropionat zelo hitro presnovi z encimi esteraze, ki so prisotni v črevesnem soku, serumu, pljučih in jetrih, in tvori bolj polarne produkte, beklometazon 21-monopropionat, beklometazon 17-monopropionat in beklometazon.

Formoterol

Absorpcija in porazdelitev

Po inhalaciji se formoterol absorbira iz pljuč in prebavil. Delež inhaliranega odmerka, ki ga bolnik pogoltne po uporabi zdravila z odmernim inhalatorjem, je v razponu od 60 % do 90 %. Vsaj 65 % zaužitega deleža se absorbira iz prebavil. Največje koncentracije nespremenjene učinkovine v plazmi se pojavijo v 0,5 do 1 ure po peroralni uporabi. Vezava formoterola na beljakovine v plazmi od 61 % do 64 %, pri čemer se 34 % veže na albumin. Do nasičenja pri vezavi v razponu koncentracije, dosežene s terapevtskimi odmerki, ni prišlo. Razpolovni čas izločanja, ugotovljen po peroralnem dajanju, je 2 uri do 3 ure. Absorpcija formoterola je linearna po inhalaciji od 12 do 96 mikrogramov formoterola.

Biotransformacija

Formoterol se obsežno presnovi, pomembne poti zajemajo neposredno konjugacijo na fenolni hidrosilni skupini. Konjugat z glukuronsko kislino je neaktiven. Druga pomembna pot vključuje O-demetilacijo, ki ji sledi konjugacija na fenolni 2'-hidrosilni skupni. V O-demetilacijo formoterola so vključeni izoencimi CYP2D6, CYP2C19 in CYP2C9 citokroma P450. Kaže, da so jetra primarno mesto presnove. Formoterol v terapevtsko pomembnih koncentracijah ne zavira encimov CYP450.

Izločanje

Kumulativno izločanje formoterola v urinu po enkratni inhalaciji iz inhalatorja s suhim praškom se je povečevalo linearno v razponu odmerka od 12 do 96 mikrogramov. Povprečno se je 8 % oz. 25 % odmerka izločilo kot nespremenjen in skupni formoterol. Na podlagi koncentracij v plazmi, izmerjenih po tem, ko je 12 zdravih prostovoljcev inhaliralo en 120-mikrogramski odmerek, je bilo ugotovljeno, da je povprečni končni razpolovni čas izločanja 10 ur. Enantiomera (R,R) in (S,S) predstavljata približno 40 % oz. 60 % nespremenjene učinkovine, izločene z urinom. Relativni delež dveh enantiomerov je ostal konstanten v preučevanem razponu odmerka; znakov relativnega kopičenja enega enantiomera na račun drugega po večkratnem odmerjanju niso opazili. Po peroralnem dajanju (od 40 do 80 mikrogramov) so pri zdravih prostovoljcih od 6 % do 10 % odmerka potrdili v urinu v obliki nespremenjene učinkovine; do 8 % odmerka so potrdili v obliki glukuronida. Skupaj 67 % peroralnega odmerka formoterola se izloči z urinom (pretežno kot presnovki) in preostanek z blatom. Ledvični očistek formoterola je 150 ml/min.

Bolniki z jetrno okvaro

Farmakokinetike formoterola niso preučili pri bolnikih z jetrno okvaro; ker pa se formoterol pretežno izloča z jetrno presnovo, se lahko pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pričakuje povečanje izpostavljenosti.

Glikopironij

Absorpcija in porazdelitev

Glikopironij ima strukturo kvarternega amonija, kar omejuje njegovo prehajanje skozi biološke membrane in povzroči počasno, spremenljivo in nepopolno absorpcijo v prebavilih. Po inhalaciji glikopironija je bila biološka uporabnost v pljučih 10,5 % (z zaužitjem aktivnega oglja), medtem ko je bila absolutna biološka uporabnost 12,8 % (brez zaužitja aktivnega oglja), kar potrjuje omejeno absorpcijo v prebavilih in kaže, da je več kot 80 % sistemske izpostavljenosti glikopironiju posledica absorpcije v pljučih. Po ponavljajočem inhaliranju dveh odmerkov na dan v razponu od 12,5 do 50 mikrogramov skozi odmerni inhalator pod tlakom pri bolnikih s KOPB je glikopironij pokazal linearno farmakokinetiko z majhnim sistemskim kopičenjem v stanju dinamičnega ravnovesja (mediana razmerja kopičenja 2,2 - 2,5).

Navidezni volumen porazdelitve (V_z) inhaliranega glikopironija se je povečal v primerjavi z intravenskim infundiranjem (6.420 l v primerjavi s 323 l), kar kaže na počasnejše izločanje po inhalaciji.

Biotransformacija

Presnovni vzorec glikopironija *in vitro* (jetrni mikrosomi in hepatociti ljudi, psov, podgan, miši in kuncev) je bil med vrstami podoben, pri čemer je bila glavna presnovna reakcija hidroksilacija na fenilnih ali ciklopentilnih obročih. Ugotovili so, da je CYP2D6 edini encim, odgovoren za presnovo glikopironija.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja glikopironija pri zdravih prostovoljcih je bil približno 6 ur po intravenskem injiciranju, medtem ko je bil po inhalaciji pri bolnikih s KOPB v razponu od 5 do 12 ur v stanju dinamičnega ravnovesja. Po enkratni intravenski injekciji glikopironija se je 40 % odmerka izločilo z urinom v 24 urah. Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli ponavljajoče odmerke inhalacijskega glikopironija dvakrat na dan, je bila frakcija odmerka, izločenega z urinom, v razponu od 13,0 % do 14,5 % v stanju dinamičnega ravnovesja. Povprečni ledvični očistek je bil podoben za vse testirane razpone odmerkov tako po enkratni in ponavljajoči inhalaciji (razpon 281 - 396 ml/min).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakologija varnosti

V inhalacijski študiji s telemetriranimi psi je bil kardiovaskularni sistem glavni ciljni sistem za akutne učinke zdravila Trimbrow (zvišanje srčnega utripa, znižanje krvnega tlaka, spremembe na EKG pri večjih odmerkih), kar so učinki, ki so najverjetneje v glavnem povezani z beta₂ adrenergičnim delovanjem formoterola in antimuskarinskim delovanjem glikopironija. Dokazov čezmerno aditivnih učinkov trojne kombinacije v primerjavi s posamičnimi učinkovinami ni bilo.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V inhalacijskih študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih z zdravilom Trimbrow pri podganah in psih, ki so trajale do 13 tednov, so bile glavne opažene spremembe povezane z učinki na imunski sistem (verjetno zaradi sistemskih učinkov kortikosteroidov beklometazondipropionata in njegovega aktivnega presnovka beklometazon 17-monopropionata) in na kardiovaskularni sistem (verjetno povezano z beta₂ adrenergičnim delovanjem formoterola in antimuskarinskim delovanjem glikopironija). Toksikološki profil trojne kombinacije je bil enak kot pri posamičnih učinkovinah brez pomembnega povečanja toksičnosti ali nepričakovanih izsledkov.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Smatra se, da je beklometazondipropionat/beklometazon 17-monopropionat odgovoren za vpliv na sposobnost razmnoževanja pri podganah, na primer zmanjšanje stopnje oploditve, indeksa plodnosti, parametrov zgodnjega embrionalnega razvoja (izguba implantacije), zapoznelo okostenitev in povečano incidenco visceralnih sprememb; medtem ko so tokolitični in antimuskarinski učinki, pripisani beta₂-adrenergičnemu delovanju formoterola ter antimuskarinski učinki glikopironija prizadeli breje podgane v pozni fazi gestacije in zgodnji fazi laktacije ter povzročili izgubo mladičev.

Genotoksičnost

Genotoksičnosti zdravila Trimbrow niso ocenili, vendar pa posamične učinkovine v običajnih testnih sistemih niso kazale genotoksične dejavnosti.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti za zdravilo Trimbrow niso izvedli. Vendar pa v 104-tedenski študiji kancerogenosti pri podganah z inhaliranjem in peroralni 26-tedenski študiji kancerogenosti pri transgeni miši Tg.rasH2 glikopironijev bromid ni pokazal kancerogenega potenciala, objavljeni podatki v zvezi z dolgoročnimi študijami, izvedenimi z beklometazondipropionatom in formoterolijevim fumaratom pri podganah pa ne kažejo klinično pomembnega kancerogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat (lahko vsebuje mlečne beljakovine)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

21 mesecev.

Po prvem odprtju mošnjička je treba zdravilo porabiti v 6 tednih in ga shranjevati na suhem mestu.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Inhalator shranjujte v originalni ovojnini, za zagotovitev zaščite pred vlago, in ga vzemite iz mošnjička šele tik pred prvo uporabo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Inhalator je bel inhalator s sivim pokrovčkom ustnika in števcem za inhalacije. Vključuje ohišje, sestavljeno iz spodnjega dela z okencem, ki prikazuje preostalo število inhalacij, ter integriranega pokrovčka. Po odprtju pokrovčka, kar sproži mehanizem števca odmerkov, je izpostavljen ustnik, skozi katerega se inhalira zdravilo.

Spodnji del ohišja in ustnik sta izdelana iz akrilonitril butadien stirena, pokrovček pa je izdelan iz polipropilena.

Inhalator je pakiran v toplotno zapečaten mošnjiček iz poliamida/aluminija/polietilena (PA/Al/PE) ali polietilentereftalata/aluminija/polietilena (PET/Al/PE).

Velikosti pakiranj:

Pakiranje z 1 inhalatorjem, ki vsebuje 120 inhalacij.

Skupno pakiranje, ki vsebuje 240 inhalacij (2 inhalatorja po 120 inhalacij).

Skupno pakiranje, ki vsebuje 360 inhalacij (3 inhalatorji po 120 inhalacij).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1208/010

EU/1/17/1208/011

EU/1/17/1208/012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. julij 2017

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Avstrija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA ZA ENOJNA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

Trimbow 87/5/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom
beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 87 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija.

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni etanol, klorovodikova kislina, potisni plin norfluran.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

inhalacijska raztopina pod tlakom

1 tlačni vsebnik s **60 sprožitvami**

1 tlačni vsebnik s **120 sprožitvami**

1 tlačni vsebnik s **180 sprožitvami**

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Tlačni vsebnik s 60 sprožitvami:

Po izdaji:

Shranjujte največ 2 meseca pri temperaturi do 25 °C.

Tlačni vsebnik s 120 in 180 sprožitvami:

Po izdaji:

Shranjujte največ 4 mesece pri temperaturi do 25 °C.

Datum izdaje

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

Pred izdajo zdravila:

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1208/001

EU/1/17/1208/002

EU/1/17/1208/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Trimbow 87/5/9 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA ZA SKUPNA PAKIRANJA (vključno z Blue Box)

1. IME ZDRAVILA

Trimbow 87/5/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom
beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 87 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija.

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni etanol, klorovodikova kislina, potisni plin norfluran.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

inhalacijska raztopina pod tlakom

Skupno pakiranje: **240 sprožitev** (2 tlačna vsebnika s 120 sprožitvami).
Skupno pakiranje: **360 sprožitev** (3 tlačni vsebniki s 120 sprožitvami).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po izdaji:

Shranjujte največ 4 mesece pri temperaturi do 25 °C.

Datum izdaje

Datum izdaje zapišite tudi na vsako posamično pakiranje.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

Pred izdajo zdravila:

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Trimbow 87/5/9 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ZUNANJA ŠKATLA ZA SKUPNA PAKIRANJA (BREZ BLUE BOX)

1. IME ZDRAVILA

Trimbow 87/5/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom
beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 87 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija.

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni etanol, klorovodikova kislina, potisni plin norfluran.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

inhalacijska raztopina pod tlakom

1 tlačni vsebnik s **120 sprožitvami**

Sestavni del skupnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po izdaji:

Shranjujte največ 4 mesece pri temperaturi do 25 °C.

Datum izdaje**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne zamrzujte.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Trimbow 87/5/9 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

ALUMINIJASTI VSEBNIK

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trimbow 87/5/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom
beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

za inhaliranje

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

60 sprožitev
120 sprožitev
180 sprožitev

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

PLASTIČNI SPROŽILEC

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trimbow 87/5/9 µg

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA ZA ENOJNA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

Trimbow 172/5/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom
beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 172 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija.

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 200 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni etanol, klorovodikova kislina, potisni plin norfluran.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

inhalacijska raztopina pod tlakom

1 tlačni vsebnik s **60 sprožitvami**

1 tlačni vsebnik s **120 sprožitvami**

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Tlačni vsebnik s 60 sprožitvami:

Po izdaji:

Shranjujte največ 2 meseca pri temperaturi do 25 °C.

Tlačni vsebnik s 120 sprožitvami:

Po izdaji:

Shranjujte največ 3 mesece pri temperaturi do 25 °C.

Datum izdaje

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

Pred izdajo zdravila:

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1208/006

EU/1/17/1208/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Trimbow 172/5/9 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA ZA SKUPNA PAKIRANJA (vključno z Blue Box)

1. IME ZDRAVILA

Trimbow 172/5/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom
beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 172 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija.

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 200 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni etanol, klorovodikova kislina, potisni plin norfluran.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

inhalacijska raztopina pod tlakom

Skupno pakiranje: **240 sprožitvev** (2 tlačna vsebnika s 120 sprožitvami).
Skupno pakiranje: **360 sprožitvev** (3 tlačni vsebniki s 120 sprožitvami).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Datum prve uporabe zapišite na vsako posamično pakiranje.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.
Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.
Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

Pred in po izdaji:

Shranjujte v hladilniku.
Pred uporabo vzemite en inhalator iz hladilnika in pustite nekaj minut, da se raztopina ogreje.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1208/008
EU/1/17/1208/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Trimbow 172/5/9 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ZUNANJA ŠKATLA ZA SKUPNA PAKIRANJA (BREZ BLUE BOX)

1. IME ZDRAVILA

Trimbow 172/5/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom
beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 172 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija.

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 200 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni etanol, klorovodikova kislina, potisni plin norfluran.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

inhalacijska raztopina pod tlakom

1 tlačni vsebnik s **120 sprožitvami**

Sestavni del skupnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvi uporabi:

Shranjujte največ 3 mesece pri temperaturi do 25 °C.

Datum prve uporabe**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne zamrzujte.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

Pred uporabo: Inhalator vzemite iz hladilnika in pustite nekaj minut, da se raztopina ogreje.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1208/008

EU/1/17/1208/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Trimbow 172/5/9 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVO DIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

ALUMINIJASTI VSEBNIK

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trimbow 172/5/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom
beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

za inhaliranje

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

60 sprožitvev

120 sprožitvev

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

PLASTIČNI SPROŽILEC

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trimbow 172/5/9 µg

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA ZA ENOJNA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

Trimbow 88/5/9 mikrogramov prašek za inhaliranje
beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 88 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija.

Ena odmerjena količina vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: laktoza monohidrat in magnezijev stearat.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje

1 inhalator NEXThaler, ki vsebuje **120 inhalacij**.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju mošnjička je treba zdravilo porabiti v 6 tednih in ga shranjevati na suhem mestu.

Za bolnika: zapišite datum, ko prvič odprete mošnjiček, in to nalepko nalepite na spodnji del inhalatorja.

[Prostor za samolepilno nalepko z naslednjim besedilom:]

Trimbow 88/5/9 Datum odprtja mošnjička: ../../..

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Inhalator shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago, in ga vzemite iz mošnjička šele tik pred prvo uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1208/010 (1 inhalator po 120 inhalacij)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Trimbow 88/5/9 µg prašek za inhaliranje

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA ZA SKUPNA PAKIRANJA (vključno z Blue Box)

1. IME ZDRAVILA

Trimbaw 88/5/9 mikrogramov prašek za inhaliranje
beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 88 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija.

Ena odmerjena količina vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: laktoza monohidrat in magnezijev stearat.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje

Skupno pakiranje: **240 inhalacij** (2 inhalatorja NEXThaler s 120 inhalacij).
Skupno pakiranje: **360 inhalacij** (3 inhalatorji NEXThaler s 120 inhalacij).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju možnjčka je treba zdravilo porabiti v 6 tednih in ga shranjevati na suhem mestu.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Inhalator shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago, in ga vzemite iz mošnjička šele tik pred prvo uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1208/011 (2 inhalatorja po 120 inhalacij)
EU/1/17/1208/012 (3 inhalatorji po 120 inhalacij)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Trimbow 88/5/9 µg prašek za inhaliranje

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ZUNANJA ŠKATLA ZA SKUPNA PAKIRANJA (BREZ BLUE BOX)

1. IME ZDRAVILA

Trimbow 88/5/9 mikrogramov prašek za inhaliranje
beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 88 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija.

Ena odmerjena količina vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: laktoza monohidrat in magnezijev stearat.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje

1 inhalator NEXThaler, ki vsebuje **120 inhalacij**.

Sestavni del skupnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju mošnjička je treba zdravilo porabiti v 6 tednih in ga shranjevati na suhem mestu.

Za bolnika: zapišite datum, ko prvič odprete mošnjiček, in to nalepko nalepite na spodnji del inhalatorja.

[Prostor za samolepilno nalepko z naslednjim besedilom:]

Trimbow 88/5/9 Datum odprtja mošnjička: ../../..

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Inhalator shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago, in ga vzemite iz mošnjička šele tik pred prvo uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1208/011 (2 inhalatorja po 120 inhalacij)
EU/1/17/1208/012 (3 inhalatorji po 120 inhalacij)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Trimbow 88/5/9 µg prašek za inhaliranje

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

MOŠNJIČEK

1. IME ZDRAVILA

Trimbow 88/5/9 mikrogramov prašek za inhaliranje
beklometazon dipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožni snovi: laktoza monohidrat in magnezijev stearat.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje

1 inhalator NEXThaler, ki vsebuje **120 inhalacij**.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju mošnjička je treba zdravilo porabiti v 6 tednih in ga shranjevati na suhem mestu.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Inhalator shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago, in ga vzemite iz mošnjička šele tik pred prvo uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

INHALATOR

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trimbow 88/5/9 mikrogramov prašek za inhaliranje
beklometazon dipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

za inhaliranje

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

120 inhalacij

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Trimbow 87 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Trimbow in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trimbow
3. Kako uporabljati zdravilo Trimbow
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trimbow
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Trimbow in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Trimbow pomaga pri dihanju in vsebuje tri učinkovine:

- beklometazondipropionat,
- formoterolijev fumarat dihidrat in
- glikopironij.

Beklometazondipropionat spada v skupino zdravil, imenovanih kortikosteroidi, ki zmanjšajo oteklost in draženje v pljučih.

Formoterol in glikopironij sta zdravili, imenovana dolgodelujoča bronhodilatatorja. Na različne načine delujeta tako, da sprostita mišice dihalnih poti, jih pomagata odpreti in vam omogočita, da lažje dihate.

Redno zdravljenje s temi tremi učinkovinami pomaga pri lažšanju in preprečevanju simptomov, kot so kratka sapa, piskajoče dihanje in kašelj pri odraslih bolnikih z obstruktivno pljučno boleznijo.

Zdravilo Trimbow se uporablja za redno zdravljenje

- kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) pri odraslih,
- astme pri odraslih.

Zdravilo Trimbow lahko zmanjša poslabšanja (izbruhe) simptomov KOPB in astme.

KOPB je resna, dolgotrajna bolezen, pri kateri postanejo dihalne poti blokirane, zračni mešički v pljučih, pa se poškodujejo, kar povzroči težave z dihanjem.

Astma je resna, dolgotrajna bolezen, pri kateri se mišice, ki obkrožajo dihalne poti, skrčijo (bronhokonstrikcija) ter postanejo otekle in razdražene (vnetje). Simptomi se pojavijo in izginejo ter vključujejo kratko sapa, piskajoče dihanje, stiskanje v prsnem košu in kašelj.

Zdravilo Trimbow morate uporabljati vsak dan, ne le takrat, ko imate težave z dihanjem ali druge simptome astme. Tako boste zagotovili ustrezen nadzor nad astmo. Tega zdravila ne uporabljajte za lažšanje nenadnih napadov kratke sape ali piskajočega dihanja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trimbow

Ne uporabljajte zdravila Trimbow

Če ste alergični na beklometazondipropionat, formoterolijev fumarat dihidrat in/ali glikopironij ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Trimbow se uporablja za vzdrževalno zdravljenje obstruktivne pljučne bolezni. Tega zdravila ne uporabljajte za zdravljenje nenadnih napadov kratke sape ali piskajočega dihanja.

Če se vam dihanje poslabša

Če se vam takoj po inhaliranju zdravila poslabša kratka sapa ali piskajoče dihanje (dihanje s piskajočim zvokom), nehajte uporabljati zdravilo Trimbow in nemudoma uporabite hitro delujoči inhalator z "olajševalcem". Nemudoma se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo ocenil vaše simptome in morda uvedel drugačno zdravljenje.

Glejte tudi poglavje 4, "Možni neželeni učinki".

Če se vam pljučna bolezen poslabša

Če se vam simptomi poslabšajo, jih težko obvladujete (če npr. pogosteje uporabljate ločen inhalator z "olajševalcem"), ali vam vaš inhalator z "olajševalcem" ne izboljša simptomov, čim prej obiščite zdravnika. Morda se vam pljučna bolezen slabša in vam bo moral zdravnik predpisati kakšna druga zdravila.

Pred začetkom uporabe zdravila Trimbow se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate kakršne koli težave s srcem, kot je angina pectoris (srčna bolečina, bolečina v prsnem košu), ste imeli pred kratkim srčni infarkt (miokardni infarkt), imate srčno popuščanje, zožitev arterij okoli srca (koronarno bolezen srca), bolezen srčnih zaklopk ali katero koli drugo nepravilnost srca ali če imate stanje, imenovano hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija (znana tudi kot HOKM, stanje, pri katerem je bolezensko spremenjena srčna mišica);
- če imate motnje srčnega ritma, npr. nereden srčni utrip, hitro bitje srca, razbijanje srca ali palpitacije oz. so vam povedali, da imate nenormalen posnetek delovanja srca (EKG);
- če imate zožitev arterij (imenovana tudi arterioskleroza), če imate visok krvni tlak ali če imate anevrizmo (nenormalno razširjen del krvne žile);
- če imate čezmerno aktivno žlezo ščitnico.
- če imate nizko raven kalija v krvi (hipokaliemijo). Kombinacija zdravila Trimbow z nekaterimi drugimi zdravili za pljuča ali zdravili, kot so npr. diuretiki (zdravili za odvajanje vode, zdravljenje bolezni srca ali visokega krvnega tlaka) povzroči oster padec ravni koncentracije kalija v serumu. Zato vam bo zdravnik morda občasno spremljal koncentracijo kalija v krvi;
- če imate katero od bolezni jeter ali ledvic;
- če imate sladkorno bolezen. Veliki odmerki formoterola lahko zvečajo raven glukoze v krvi. Zato boste na začetku uporabe tega inhalatorja in občasno med zdravljenjem morda potrebovali dodatne preiskave krvi za kontrolo krvnega sladkorja;
- če imate tumor nadledvične žleze (imenovan tudi feokromocitom);

- če boste morali dobiti katerega od anestetikov. Odvisno od vrste anestetika boste morda morali uporabo zdravila Trimbow prekiniti vsaj 12 ur pred anestezijo;
- če se zdravite ali ste se kadar koli v preteklosti zdravili zaradi tuberkuloze (TB) ali če imate kakšno znano okužbo prsnega koša;
- če imate težavo z očmi, imenovano glavkom z zaprtim zakotjem;
- če imate težave z odvajanjem urina;
- če imate okužbo ust ali žrela.

Če kar koli od navedenega velja za vas, obvestite zdravnika, preden začnete uporabljati zdravilo Trimbow.

Če imate ali ste imeli zdravstvene težave ali alergije oz. če niste prepričani, ali lahko uporabljate zdravilo Trimbow, se pred začetkom uporabe inhalatorja posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če že uporabljate zdravilo Trimbow

Če uporabljate zdravilo Trimbow ali velike odmerke inhalacijskih kortikosteroidov in ste v stresni okoliščini (npr. če vas odpeljejo v bolnišnico po tem, ko ste imeli nesrečo, če imate resno poškodbo ali pred operacijo), boste morda potrebovali več tega zdravila. V tem primeru lahko zdravnik vaš odmerek kortikosteroidov poveča za obvladovanje stresa in vam jih predpiše v obliki tablet ali injekcij.

Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo zamegljen vid ali druge motnje vida.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajate otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Trimbow

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, podobna zdravilu Trimbow, ki se uporabljajo za zdravljenje pljučnih bolezni.

Nekatera zdravila lahko povečajo učinke zdravila Trimbow in zdravnik vas bo morda želel skrbno spremljati, če jemljete ta zdravila (vključno z nekaterimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV: ritonavirjem, kobicistatom).

Tega zdravila ne uporabljajte z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta (uprabljajo se za zdravljenje nekaterih težav s srcem, kot je angina pectoris, ali za zniževanje krvnega tlaka), razen če je zdravnik izbral antagonist adrenergičnih receptorjev beta, ki ne vpliva na vaše dihanje. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (to velja tudi za kapljice za oko z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta) lahko zmanjšajo učinek formoterola ali pa formoterol morda sploh ne bo deloval. Po drugi strani lahko uporaba drugih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ (zdravil, ki delujejo na enak način kot formoterol) poveča učinke formoterola.

Uporaba zdravila Trimbow skupaj z:

- zdravili za zdravljenje
 - nenormalnega srčnega ritma (kinidin, dizopiramid, prokainamid),
 - alergijskih reakcij (antihistaminiki),
 - simptomov depresije ali duševnih bolezni, kot so zaviralci monoamino oksidaze (na primer fenelzin in izokarboksazid), triciklični antidepresivi (na primer amitriptilin in imipramin), fenotiazini,
 lahko povzroči nekatere spremembe v elektrokardiogramu (EKG-zapisu delovanja srca). Poveča se lahko tudi tveganje za motnje srčnega ritma (prekatne aritmije);

- zdravili za zdravljenje Parkinsonove bolezni (levodopa), zmanjšanega delovanja ščitnice (levotiroksin), zdravili, ki vsebujejo oksitocin (ta povzroči krčenje maternice), in alkoholom lahko poveča možnost, da formoterol povzroči neželene učinke na srce;
- zaviralci monoaminoksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin in se uporabljajo za zdravljenje duševnih motenj, lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka;
- zdravili za zdravljenje srčnih bolezni (digoksin) lahko povzroči zmanjšanje koncentracije kalija v krvi. To lahko poveča verjetnost za nenormalen srčni ritem;
- drugimi zdravili za zdravljenje obstruktivne pljučne bolezni (teofilin, aminofilin ali kortikosteroidi) in diuretiki lahko prav tako povzroči zmanjšanje koncentracije kalija;
- nekaterimi anestetiki lahko poveča tveganje za nepravilnosti srčnega ritma;
- disulfiramom, zdravilom, ki se uporablja za zdravljenje ljudi z alkoholizmom ali metrodinazolom, antibiotikom za zdravljenje okužb v telesu lahko zaradi majhne količine alkohola v zdravilu Trimbow povzroči neželene učinke (npr. slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Trimbow uporabljajte med nosečnostjo le, če vam tako svetuje zdravnik. Med rojevanjem se je uporabi zdravila Trimbow boljše izogniti zaradi zaviralnih učinkov formoterola na krčenje maternice.

Zdravila Trimbow ne uporabljajte med dojenjem. Vi in zdravnik se morate odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Trimbow, pri čemer morate pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Trimbow vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Trimbow vsebuje etanol

To zdravilo vsebuje 8,856 mg alkohola (etanola) na sprožitev, kar ustreza 17,712 mg na odmerek iz dveh sprožitvev. Količina v dveh sprožitvah zdravila ustreza manj kot 1 ml piva oziroma vina. Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

3. Kako uporabljati zdravilo Trimbow

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je dva razprška zjutraj in dva razprška zvečer.

Ne uporabite večjega odmerka, kot vam naroči zdravnik.

Zdravilo Trimbow morate uporabljati vsak dan, tudi če nimate težav z astmo.

Tega zdravila ne uporabljajte za lajšanje nenadnih napadov kratke sape ali piskajočega dihanja.

Če menite, da zdravilo ni zelo učinkovito, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste že uporabljali kateri drugi inhalator z beklometazondipropionatom, se posvetujte z zdravnikom, saj je učinkoviti odmerek beklometazondipropionata v zdravilu Trimbow za zdravljenje obstruktivne pljučne bolezni morda manjši kot v nekaterih drugih inhalatorjih.

Pot uporabe

Zdravilo Trimbow se uporablja za inhaliranje.

Zdravilo inhalirajte skozi usta, tako da pride direktno v pljuča.

To zdravilo je na voljo v tlačnem vsebniku, ki je v plastičnem inhalatorju z ustnikom.

Zdravilo Trimbow je na voljo v treh velikostih vsebnika:

- vsebnik, ki zagotavlja 60 razprškov
- vsebnik, ki zagotavlja 120 razprškov
- vsebnik, ki zagotavlja 180 razprškov

Če vam je zdravnik predpisal vsebnik, ki zagotavlja 60 razprškov ali 120 razprškov

Na zadnji strani inhalatorja je števec, ki kaže, koliko odmerkov je še ostalo. Vsakič ko pritisnete na tlačni vsebnik, se sprostí razpršek zdravila, števec pa se pomakne za eno navzdol. Pazite, da vam inhalator ne pade iz rok, ker to lahko povzroči odštevanje števca.

Če vam je zdravnik predpisal vsebnik, ki zagotavlja 180 razprškov

Na zadnji strani inhalatorja je kazalnik, ki kaže, koliko odmerkov je še ostalo. Vsakič ko pritisnete na tlačni vsebnik, se sprostí razpršek zdravila, kazalnik pa se nekoliko obrne. Število preostalih razprškov je prikazano v intervalih po 20. Pazite, da vam inhalator ne pade iz rok, ker to lahko povzroči odštevanje kazalnika.

Preverjanje inhalatorja

Pred prvo uporabo inhalatorja morate na spodaj opisani način preveriti, ali deluje pravilno.

1. Glede na velikost vsebnika, ki vam je bila predpisana, preverite, ali je odčitek na števcu odmerkov 61 ali 121, kazalnik odmerkov pa kaže 180.
2. Odstranite zaščitni pokrovček z ustnika.
3. Držite inhalator pokonci, tako da je ustnik spodaj.
4. Usmerite ustnik proč od sebe in trdno pritisnite tlačni vsebnik navzdol, da sprostite en razpršek.
5. Preverite števec ali kazalnik odmerkov. Če inhalator preverjate prvič, mora števec odmerkov kazati:

60
- če uporabljate vsebnik, ki zagotavlja 60 razprškov



120
- če uporabljate vsebnik, ki zagotavlja 120 razprškov



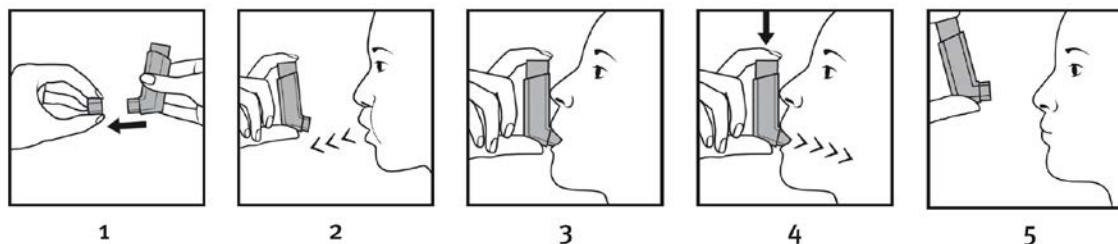
180
- če uporabljate vsebnik, ki zagotavlja 180 razprškov



Kako uporabljati inhalator

Med vdihavanjem stojte ali sedite.

POMEMBNO: korakov od 2 do 5 ne opravite prehitro.



1. Z ustnika odstranite zaščitni pokrovček in preverite, če je ustnik čist, da ni zaprašen ali umazan in da je brez kakšnih tujih delcev.
2. Čim počasneje in čim bolj globoko izdihnite, kolikor je le mogoče, da izpraznite pljuča.
3. Inhalator držite pokončno, z ustnikom spodaj, nato pa vstavite ustnik med zobe, vendar ga ne smete ugrizniti. Potem z ustnicami objemite ustnik, jezik naj bo plosko pod njim.
4. Počasi in globoko vdihnite skozi usta, da se pljuča napolnijo z zrakom (to naj traja približno 4 – 5 sekund). Takoj potem, ko začnete vdihavati, čvrsto pritisnite na zgornji del tlačnega vsebnika, da sprostite en razpršek.
5. Zadržite dih, kolikor dolgo ga lahko, nato pa vzemite inhalator iz ust in počasi izdihnite. Ne izdihujte v inhalator.
6. Preverite, ali se je številka na števcu odmerkov (60/120 razprškov) zmanjšala za eno ali pa se je kazalnik odmerkov (180 razprškov) nekoliko obrnil.

Za drugi razpršek držite inhalator ravno približno pol minute, nato ponovite korake od 2 do 5.

Če opazite, da z vrha inhalatorja ali ob robu ust uhaja "meglica", to pomeni, da zdravilo Trimbrow ne bo prišlo v vaša pljuča tako, kot bi moralo. Vdihnite dodaten razpršek: znova začnite pri 2. koraku in upoštevajte navodila.

Po uporabi zaprite z zaščitnim pokrovčkom.

Za preprečitev glivične okužbe ust in žrela, si po vsaki uporabi inhalatorja splaknite usta ali grgrajte vodo, vendar je ne pogoltnite, ali si umijte zobe.

Kdaj morate dobiti nov inhalator

Ko števec ali kazalnik odmerkov pokaže številko 20, morate dobiti nov inhalator. Ko števec ali kazalnik odmerkov pokaže 0, inhalator nehajte uporabljati, saj morebitni preostali razprški v njem morda ne bodo zadoščali za poln odmerek.

Če imate šibak prijem, boste inhalator morda lažje držali z obema rokama – primite zgornji del inhalatorja z obema kazalcema in spodnji del z obema palcema.

Če med začetkom vdihovanja težko uporabljate inhalator, lahko uporabite nastavek za inhaliranje AeroChamber Plus. O tem pripomočku se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pomembno je, da preberete navodilo, priloženo nastavku za inhaliranje AeroChamber Plus, in da natančno upoštevate navodila za uporabo in čiščenje nastavka za inhaliranje AeroChamber Plus.

Čiščenje inhalatorja z zdravilom Trimbrow

Inhalator morate očistiti enkrat na teden.

1. Ne odstranite vsebnika pod tlakom iz inhalatorja, za čiščenje inhalatorja pa ne uporabljajte vode ali kakšne druge tekočine.
2. Odstranite zaščitni pokrovček z ustnika tako, da ga snamete z inhalatorja.
3. Zunanost in notranost ustnika ter inhalator obrišite s čisto suho krpo ali papirnatim robčkom.
4. Pokrovček namestite nazaj na ustnik.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Trimbrow, kot bi smeli

Pomembno je, da uporabite odmerek, ki vam ga je svetoval zdravnik. Ne prekoračite predpisanega odmerka, ne da se pogovorite z zdravnikom.

Če ste uporabili več zdravila Trimbrow, kot bi smeli, se lahko pojavijo neželeni učinki, opisani v poglavju 4.

Zdravniku povejte, če ste uporabili več zdravila Trimbrow, kot bi smeli, in imate katerega od teh simptomov. Zdravnik bo morda želel opraviti nekatere krvne preiskave.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Trimbrow

Uporabite ga takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne uporabite pozabljenega odmerka, ampak preprosto pravočasno uporabite naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Trimbow

Pomembno je, da zdravilo Trimbow uporabljate vsak dan. Ne prenehajte uporabljati zdravila Trimbow in ne zmanjšujte odmerka, četudi se počutite bolje ali nimate simptomov. Če želite prenehati uporabljati zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj po uporabi zdravila Trimbow obstaja tveganje za poslabšanje kratke sape in piskajočega dihanja, kar se imenuje paradokсни bronhospazem (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov). Če se to zgodi, prenehajte uporabljati zdravilo Trimbow in nemudoma uporabite hitro delujoči inhalator z "olajševalcem", da boste obvladali kratko sapo in piskajoče dihanje. Takoj se posvetujte z zdravnikom.

Nemudoma obvestite zdravnika:

- če opazite kakršne koli alergijske reakcije, kot so kožne alergije, izpuščaj, srbenje kože, osip na koži, (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov), rdečina kože, oteklost kože ali sluznic, zlasti v predelu oči, obraza, ustnic in žrela (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov);
- če opazite bolečino ali težave z očesom, začasno zamegljen vid, očesne kolobarje ali barvne slike, povezane s pordelim očesom. To so lahko znaki akutnega napada glavkoma z zaprtim zakotjem (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov).

Zdravniku morate povedati, če imate med jemanjem zdravila Trimbow kar koli od naštetega, ker so to lahko simptomi okužbe pljuč (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvišano telesno temperaturo ali mrzlico;
- obilnejše nastajanje sluzi, spremenjeno barvo sluzi;
- močnejši kašelj ali več težav z dihanjem.

Možni neželeni učinki so naštetih spodaj, in sicer po pogostnosti pojavljanja.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- vnetje žrela;
- izcedek iz nosu ali zamašen nos in kihanje;
- glivične okužbe (ust). Z izpiranjem ust ali grgranjem vode in umivanjem zob takoj po inhalaciji lahko pomagata preprečiti te neželene učinke;
- hripavost;
- glavobol;
- okužba sečil.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- | | |
|---|---|
| • gripa; | • draženje žrela; |
| • vnetje sinusov; | • krvavitev iz nosu; |
| • srbeč nos, izcedek iz nosu ali zamašen nos; | • rdečina žrela; |
| • glivične okužbe žrela ali požiralnika; | • suha usta; |
| • glivične okužbe nožnice; | • driska; |
| • nemir; | • težave s požiranjem; |
| • drhtenje; | • slabost; |
| • omotica; | • razdražen želodec; |
| • nenormalen ali zmanjšan okus; | • nelagodje v želodcu po obroku; |
| • omrtvelost; | • skeleč občutek na ustnicah; |
| • vnetje ušesa; | • zobna gniloba; |
| • nereden srčni utrip; | • kožni izpuščaj, koprivnica, srbenje kože; |

- spremembe na elektrokardiogramu (posnetek delovanja srca);
- neobičajno hiter srčni utrip in motnje srčnega ritma;
- palpitanje (občutek nenormalnega bitja srca);
- zardevanje obraza;
- povečan pretok krvi v nekaterih tkivih telesa;
- napad astme;
- kašelj in produktivni kašelj;
- vnetje ustne sluznice z razjedami ali brez;
- povečano znojenje;
- mišični krči in bolečine v mišicah;
- bolečine v rokah ali nogah;
- bolečine v mišicah, kosteh ali sklepih prsnega koša;
- utrujenost;
- povišanje krvnega tlaka;
- upad ravni nekaterih sestavin krvi: nekaterih belih krvnih celic, imenovanih granulociti, kalija ali kortizola;
- zvišanje ravni nekaterih sestavin v krvi: glukoze, C-reaktivnega proteina, števila trombocitov, inzulina, prostih maščobnih kislin ali ketonov.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- glivične okužbe prsnega koša;
- zmanjšan apetit;
- motnje spanja (premalo ali preveč spanja);
- stiskajoča bolečina v prsnem košu;
- občutek izpuščenega srčnega utripa ali dodatnih srčnih utripov, neobičajno počasen srčni utrip;
- poslabšanje astme;
- iztekanje krvi iz žile v okoliško tkivo;
- znižanje krvnega tlaka;
- šibkost;
- bolečina v zadnjem delu ust in žrelu;
- vnetje žrela;
- suho žrelo;
- boleče in pogosto uriniranje;
- težave in bolečina pri uriniranju;
- vnetje ledvic.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- nizka raven nekaterih krvnih celic, imenovanih trombociti;
- občutek zasoplosti ali kratke sape;
- oteklina rok in nog;
- zastoj v rasti pri otrocih ali mladostnikih.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zamegljen vid.

Dolgotrajna uporaba visokoodmernih inhalacijskih kortikosteroidov lahko v zelo redkih primerih povzroči sistemske učinke na telo:

- težave z delovanjem nadledvične žleze (adrenosupresija);
- zmanjšanje mineralne gostote kosti (redčenje kosti);
- motnost očesne leče (katarakta).

Zdravilo Trimbrow ne vsebuje velikih odmerkov inhalacijskih kortikosteroidov, vendar bo morda zdravnik želel občasno izmeriti raven kortizola v krvi.

Pri dolgotrajni uporabi visokoodmernih inhalacijskih kortikosteroidov se prav tako lahko pojavijo naslednji neželeni učinki, vendar trenutno pogostnost ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- depresija;
- občutek zaskrbljenosti, živčnost, prevelika vznemirjenost ali razdražljivost.

Ti neželeni učinki se pogosteje pojavijo pri otrocih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Trimbow

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne zamrzujte.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

Pred izdajo zdravila:

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Po izdaji (ko prejmete zdravilo od farmacevta):

Tlačni vsebnik s 60 sprožitvami:

Inhalator shranjujte največ 2 meseca pri temperaturi do 25 °C.

Tlačni vsebnik s 120 (iz enojnega ali skupnega pakiranja) in 180 sprožitvami:

Inhalator shranjujte največ 4 mesece pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Trimbow

Učinkovine so: beklometazondipropionat, formoterolijev fumarat dihidrat in glikopironij.

En dostavljen odmerek (količina, ki zapusti ustnik) vsebuje 87 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija (v obliki 11 mikrogramov glikopironijevega bromida).

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija (v obliki 12,5 mikrograma glikopironijevega bromida).

Druge sestavine so: brezvodni etanol (glejte poglavje 2), klorovodikova kislina, potisni plin norfluran.

Izgled zdravila Trimbow in vsebina pakiranja

Zdravilo Trimbow je inhalacijska raztopina pod tlakom.

Zdravilo Trimbow je na voljo v tlačnem vsebniku (obloženem z aluminijem) z odmernim ventilom. Tlačni vsebnik je vložen v plastični inhalator. Sestavljata ga ustnik s plastičnim zaščitnim pokrovčkom in bodisi števec odmerkov (vsebniki s 60 in 120 razprški) ali kazalnik odmerkov (vsebniki s 180 razprški).

Eno pakiranje vsebuje en tlačni vsebnik, ki omogoča 60 razprškov, 120 razprškov ali 180 razprškov.

Dodatno so na voljo skupna pakiranja, ki vsebujejo 240 razprškov (dva tlačna vsebnika, od katerih vsak omogoča 120 razprškov) ali 360 razprškov (tri tlačne vsebnike, od katerih vsak omogoča 120 razprškov).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: +386 1 43 00 901

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Trimbow 172 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Trimbow in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trimbow
3. Kako uporabljati zdravilo Trimbow
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trimbow
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Trimbow in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Trimbow pomaga pri dihanju in vsebuje tri učinkovine:

- beklometazondipropionat,
- formoterolijev fumarat dihidrat in
- glikopironij.

Beklometazondipropionat spada v skupino zdravil, imenovanih kortikosteroidi, ki zmanjšajo oteklost in draženje v pljučih.

Formoterol in glikopironij sta zdravili, imenovana dolgodelujoča bronhodilatatorja. Na različne načine delujeta tako, da sprostita mišice dihalnih poti, jih pomagata odpreti in vam omogočita, da lažje dihate.

Redno zdravljenje s temi tremi učinkovinami pomaga pri lažšanju in preprečevanju simptomov, kot so kratka sapa, piskajoče dihanje in kašelj pri odraslih bolnikih z obstruktivno pljučno boleznijo.

Zdravilo Trimbow se uporablja za redno zdravljenje astme pri odraslih.

Zdravilo Trimbow lahko zmanjša poslabšanja (izbruhe) simptomov astme. Astma je resna, dolgotrajna bolezen, pri kateri se mišice, ki obkrožajo dihalne poti, skrčijo (bronhokonstrikcija) ter postanejo otekle in razdražene (vnetje). Simptomi se pojavijo in izginejo ter vključujejo kratko sapa, piskajoče dihanje, stiskanje v prsnem košu in kašelj.

Zdravilo Trimbow morate uporabljati vsak dan, ne le takrat, ko imate težave z dihanjem ali druge simptome astme. Tako boste zagotovili ustrezen nadzor nad astmo. Tega zdravila ne uporabljajte za lažšanje nenadnih napadov kratke sape ali piskajočega dihanja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trimbow

Ne uporabljajte zdravila Trimbow

Če ste alergični na beklometazondipropionat, formoterolijev fumarat dihidrat in/ali glikopironij ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Trimbow se uporablja za vzdrževalno zdravljenje obstruktivne pljučne bolezni. Tega zdravila ne uporabljajte za zdravljenje nenadnih napadov kratke sape ali piskajočega dihanja.

Če se vam dihanje poslabša

Če se vam takoj po inhaliranju zdravila poslabša kratka sapa ali piskajoče dihanje (dihanje s piskajočim zvokom), nehajte uporabljati zdravilo Trimbow in nemudoma uporabite hitrodelujoči inhalator z "olajševalcem". Nemudoma se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo ocenil vaše simptome in morda uvedel drugačno zdravljenje.

Glejte tudi poglavje 4, "Možni neželeni učinki".

Če se vam pljučna bolezen poslabša

Če se vam simptomi poslabšajo, jih težko obvladujete (če npr. pogosteje uporabljate ločen inhalator z "olajševalcem"), ali vam vaš inhalator z "olajševalcem" ne izboljša simptomov, čim prej obiščite zdravnika. Morda se vam pljučna bolezen slabša in vam bo moral zdravnik predpisati kakšna druga zdravila.

Pred začetkom uporabe zdravila Trimbow se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate kakršne koli težave s srcem, kot je angina pectoris (srčna bolečina, bolečina v prsnem košu), ste imeli pred kratkim srčni infarkt (miokardni infarkt), imate srčno popuščanje, zožitev arterij okoli srca (koronarno bolezen srca), bolezen srčnih zaklopk ali katero koli drugo nepravilnost srca ali če imate stanje, imenovano hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija (znana tudi kot HOKM, stanje, pri katerem je bolezensko spremenjena srčna mišica);
- če imate motnje srčnega ritma, npr. nereden srčni utrip, hitro bitje srca, razbijanje srca ali palpitacije oz. so vam povedali, da imate nenormalen posnetek delovanja srca (EKG);
- če imate zožitev arterij (imenovana tudi arterioskleroza), če imate visok krvni tlak ali če imate anevrizmo (nenormalno razširjen del krvne žile);
- če imate čezmerno aktivno žlezo ščitnico.
- če imate nizko raven kalija v krvi (hipokaliemijo). Kombinacija zdravila Trimbow z nekaterimi drugimi zdravili za pljuča ali zdravili, kot so npr. diuretiki (zdravili za odvajanje vode, zdravljenje bolezni srca ali visokega krvnega tlaka) povzroči oster padec ravni koncentracije kalija v serumu. Zato vam bo zdravnik morda občasno spremljal koncentracijo kalija v krvi;
- če imate katero od bolezni jeter ali ledvic;
- če imate sladkorno bolezen. Veliki odmerki formoterola lahko zvečajo raven glukoze v krvi. Zato boste na začetku uporabe tega inhalatorja in občasno med zdravljenjem morda potrebovali dodatne preiskave krvi za kontrolo krvnega sladkorja;
- če imate tumor nadledvične žleze (imenovan tudi feokromocitom);

- če boste morali dobiti katerega od anestetikov. Odvisno od vrste anestetika boste morda morali uporabo zdravila Trimbow prekiniti vsaj 12 ur pred anestezijo;
- če se zdravite ali ste se kadar koli v preteklosti zdravili zaradi tuberkuloze (TB) ali če imate kakšno znano okužbo prsnega koša;
- če imate težavo z očmi, imenovano glavkom z zaprtim zakotjem;
- če imate težave z odvajanjem urina;
- če imate okužbo ust ali žrela.

Če kar koli od navedenega velja za vas, obvestite zdravnika, preden začnete uporabljati zdravilo Trimbow.

Če imate ali ste imeli zdravstvene težave ali alergije oz. če niste prepričani, ali lahko uporabljate zdravilo Trimbow, se pred začetkom uporabe inhalatorja posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če že uporabljate zdravilo Trimbow

Če uporabljate zdravilo Trimbow ali velike odmerke inhalacijskih kortikosteroidov in ste v stresni okoliščini (npr. če vas odpeljejo v bolnišnico po tem, ko ste imeli nesrečo, če imate resno poškodbo ali pred operacijo), boste morda potrebovali več tega zdravila. V tem primeru lahko zdravnik vaš odmerek kortikosteroidov poveča za obvladovanje stresa in vam jih predpiše v obliki tablet ali injekcij.

Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo zamegljen vid ali druge motnje vida.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Trimbow

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, podobna zdravilu Trimbow, ki se uporabljajo za zdravljenje pljučnih bolezni.

Nekatera zdravila lahko povečajo učinke zdravila Trimbow in zdravnik vas bo morda želel skrbno spremljati, če jemljete ta zdravila (vključno z nekaterimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV: ritonavirjem, kobicistatom).

Tega zdravila ne uporabljajte z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (uprabljajo se za zdravljenje nekaterih težav s srcem, kot je angina pectoris, ali za zniževanje krvnega tlaka), razen če je zdravnik izbral antagonista adrenergičnih receptorjev beta, ki ne vpliva na vaše dihanje. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (to velja tudi za kapljice za oko z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta) lahko zmanjšajo učinek formoterola ali pa formoterol morda sploh ne bo deloval. Po drugi strani lahko uporaba drugih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ (zdravil, ki delujejo na enak način kot formoterol) poveča učinke formoterola.

Uporaba zdravila Trimbow skupaj z:

- zdravili za zdravljenje
 - nenormalnega srčnega ritma (kinidin, dizopiramid, prokainamid),
 - alergijskih reakcij (antihistaminiki),
 - simptomov depresije ali duševnih bolezni, kot so zaviralci monoamino oksidaze (na primer fenelzin in izokarboksazid), triciklični antidepresivi (na primer amitriptilin in imipramin), fenotiazini,
 lahko povzroči nekatere spremembe v elektrokardiogramu (EKG-zapisu delovanja srca). Poveča se lahko tudi tveganje za motnje srčnega ritma (prekatne aritmije);

- zdravili za zdravljenje Parkinsonove bolezni (levodopa), zmanjšanega delovanja ščitnice (levotiroksin), zdravili, ki vsebujejo oksitocin (ta povzroči krčenje maternice), in alkoholom lahko poveča možnost, da formoterol povzroči neželene učinke na srce;
- zaviralci monoaminoksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin in se uporabljajo za zdravljenje duševnih motenj, lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka;
- zdravili za zdravljenje srčnih bolezni (digoksin) lahko povzroči zmanjšanje koncentracije kalija v krvi. To lahko poveča verjetnost za nenormalen srčni ritem;
- drugimi zdravili za zdravljenje obstruktivne pljučne bolezni (teofilin, aminofilin ali kortikosteroidi) in diuretiki lahko prav tako povzroči zmanjšanje koncentracije kalija;
- nekaterimi anestetiki lahko poveča tveganje za nepravilnosti srčnega ritma;
- disulfiramom, zdravilom, ki se uporablja za zdravljenje ljudi z alkoholizmom ali metrodinazolom, antibiotikom za zdravljenje okužb v telesu lahko zaradi majhne količine alkohola v zdravilu Trimbow povzroči neželene učinke (npr. slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Trimbow uporabljajte med nosečnostjo le, če vam tako svetuje zdravnik. Med rojevanjem se je uporabi zdravila Trimbow boljše izogniti zaradi zaviralnih učinkov formoterola na krčenje maternice.

Zdravila Trimbow ne uporabljajte med dojenjem. Vi in zdravnik se morate odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Trimbow, pri čemer morate pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Trimbow vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Trimbow vsebuje etanol

To zdravilo vsebuje 8,856 mg alkohola (etanola) na sprožitev, kar ustreza 17,712 mg na odmerek iz dveh sprožitvev. Količina v dveh sprožitvah zdravila ustreza manj kot 1 ml piva oziroma vina. Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

3. Kako uporabljati zdravilo Trimbow

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je dva razprška zjutraj in dva razprška zvečer.

Ne uporabite večjega odmerka, kot vam naroči zdravnik.

Zdravilo Trimbow morate uporabljati vsak dan, tudi če nimate težav z astmo.

Tega zdravila ne uporabljajte za lajšanje nenadnih napadov kratke sape ali piskajočega dihanja.

Če menite, da zdravilo ni zelo učinkovito, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste že uporabljali kateri drugi inhalator z beklometazondipropionatom, se posvetujte z zdravnikom, saj je učinkoviti odmerek beklometazondipropionata v zdravilu Trimbow za zdravljenje obstruktivne pljučne bolezni morda manjši kot v nekaterih drugih inhalatorjih.

Pot uporabe

Zdravilo Trimbow se uporablja za inhaliranje.

Zdravilo inhalirajte skozi usta, tako da pride direktno v pljuča.

To zdravilo je na voljo v tlačnem vsebniku, ki je v plastičnem inhalatorju z ustnikom.

Zdravilo Trimbow je na voljo v dveh velikostih vsebnika:

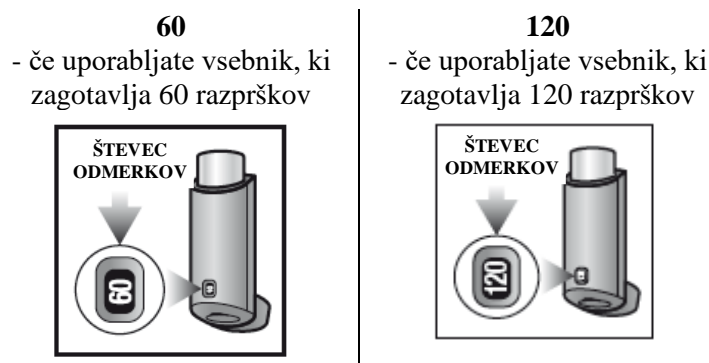
- vsebnik, ki zagotavlja 60 razprškov
- vsebnik, ki zagotavlja 120 razprškov

Na zadnji strani inhalatorja je števec, ki kaže, koliko odmerkov je še ostalo. Vsakič ko pritisnete na tlačni vsebnik, se sprosti razpršek. Zdravila, števec pa se pomakne za eno navzdol. Pazite, da vam inhalator ne pade iz rok, ker to lahko povzroči odštevanje števca.

Preverjanje inhalatorja

Pred prvo uporabo inhalatorja morate na spodaj opisani način preveriti, ali deluje pravilno.

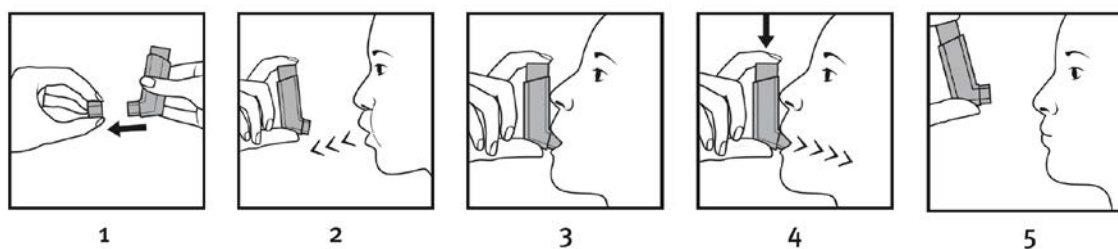
1. Glede na velikost vsebnika, ki vam je bila predpisana, preverite, ali je odčitek na števcu odmerkov 61 ali 121.
2. Odstranite zaščitni pokrovček z ustnika.
3. Držite inhalator pokonci, tako da je ustnik spodaj.
4. Usmerite ustnik proč od sebe in trdno pritisnite tlačni vsebnik navzdol, da sprostite en razpršek.
5. Preverite števec odmerkov. Če inhalator preverjate prvič, mora števec odmerkov kazati:



Kako uporabljati inhalator

Med vdihavanjem stojte ali sedite.

POMEMBNO: korakov od 2 do 5 ne opravite prehitro.



1. Z ustnika odstranite zaščitni pokrovček in preverite, če je ustnik čist, da ni zaprašen ali umazan in da je brez kakšnih tujih delcev.
2. Čim počasneje in čim bolj globoko izdihnite, kolikor je le mogoče, da izpraznite pljuča.
3. Inhalator držite pokončno, z ustnikom spodaj, nato pa vstavite ustnik med zobe, vendar ga ne smete ugrizniti. Potem z ustnicami objemite ustnik, jezik naj bo plosko pod njim.
4. Počasi in globoko vdihnite skozi usta, da se pljuča napolnijo z zrakom (to naj traja približno 4 - 5 sekund). Takoj potem, ko začnete vdihavati, čvrsto pritisnite na zgornji del tlačnega vsebnika, da sprostite en razpršek.
5. Zadržite dih, kolikor dolgo ga lahko, nato pa vzemite inhalator iz ust in počasi izdihnite. Ne izdihujte v inhalator.

6. Preverite, ali se je številka na števcu odmerkov zmanjšala za eno.

Za drugi razpršek držite inhalator ravno približno pol minute, nato ponovite korake od 2 do 5.

Če opazite, da z vrha inhalatorja ali ob robu ust uhaja "meglica", to pomeni, da zdravilo Trimbow ne bo prišlo v vaša pljuča tako, kot bi moralo. Vdihnite dodaten razpršek: znova začnite pri 2. koraku in upoštevajte navodila.

Po uporabi zaprite z zaščitnim pokrovčkom.

Za preprečitev glivične okužbe ust in žrela, si po vsaki uporabi inhalatorja splaknite usta ali grgrajte vodo, vendar je ne pogoltnite, ali si umijte zobe.

Kdaj morate dobiti nov inhalator

Ko števec odmerkov pokaže številko 20, morate dobiti nov inhalator. Ko števec odmerkov pokaže 0, inhalator nehajte uporabljati, saj morebitni preostali razprški v njem morda ne bodo zadoščali za poln odmerek.

Če imate šibak prijem, boste inhalator morda lažje držali z obema rokama – primite zgornji del inhalatorja z obema kazalcema in spodnji del z obema palcema.

Če med začetkom vdihovanja težko uporabljate inhalator, lahko uporabite nastavek za inhaliranje AeroChamber Plus. O tem pripomočku se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pomembno je, da preberete navodilo, priloženo nastavku za inhaliranje AeroChamber Plus, in da natančno upoštevate navodila za uporabo in čiščenje nastavka za inhaliranje AeroChamber Plus.

Čiščenje inhalatorja z zdravilom Trimbow

Inhalator morate očistiti enkrat na teden.

1. Ne odstranite vsebnika pod tlakom iz inhalatorja, za čiščenje inhalatorja pa ne uporabljajte vode ali kakšne druge tekočine.
2. Odstranite zaščitni pokrovček z ustnika tako, da ga snamete z inhalatorja.
3. Zunanost in notranost ustnika ter inhalator obrišite s čisto suho krpo ali papirnatim robčkom.
4. Pokrovček namestite nazaj na ustnik.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Trimbow, kot bi smeli

Pomembno je, da uporabite odmerek, ki vam ga je svetoval zdravnik. Ne prekoračite predpisanega odmerka, ne da se pogovorite z zdravnikom.

Če ste uporabili več zdravila Trimbow, kot bi smeli, se lahko pojavijo neželeni učinki, opisani v poglavju 4.

Zdravniku povejte, če ste uporabili več zdravila Trimbow, kot bi smeli, in imate katerega od teh simptomov. Zdravnik bo morda želel opraviti nekatere krvne preiskave.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Trimbow

Uporabite ga takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne uporabite pozabljenega odmerka, ampak preprosto pravočasno uporabite naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Trimbow

Pomembno je, da zdravilo Trimbow uporabljate vsak dan. Ne prenehajte uporabljati zdravila Trimbow in ne zmanjšujte odmerka, četudi se počutite bolje ali nimate simptomov. Če želite prenehati uporabljati zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj po uporabi zdravila Trimbow obstaja tveganje za poslabšanje kratke sape in piskajočega dihanja, kar se imenuje paradokсни bronhospazem (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov). Če se to zgodi, prenehajte uporabljati zdravilo Trimbow in nemudoma uporabite hitro delujoči inhalator z "olajševalcem", da boste obvladali kratko sapo in piskajoče dihanje. Takoj se posvetujte z zdravnikom.

Nemudoma obvestite zdravnika:

- če opazite kakršne koli alergijske reakcije, kot so kožne alergije, izpuščaj, srbenje kože, osip na koži, (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov), rdečina kože, oteklost kože ali sluznic, zlasti v predelu oči, obraza, ustnic in žrela (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov);
- če opazite bolečino ali težave z očesom, začasno zamegljen vid, očesne kolobarje ali barvne slike, povezane s pordelim očesom. To so lahko znaki akutnega napada glavkoma z zaprtim zakotjem (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov).

Zdravniku morate povedati, če imate med jemanjem zdravila Trimbow kar koli od naštetega, ker so to lahko simptomi okužbe pljuč (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvišano telesno temperaturo ali mrzlico;
- obilnejše nastajanje sluzi, spremenjeno barvo sluzi;
- močnejši kašelj ali več težav z dihanjem.

Možni neželeni učinki so naštetih spodaj, in sicer po pogostnosti pojavljanja.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- vnetje žrela;
- izcedek iz nosu ali zamašen nos in kihanje;
- glivične okužbe (ust). Z izpiranjem ust ali grgranjem vode in umivanjem zob takoj po inhalaciji lahko pomagate preprečiti te neželene učinke;
- hripavost;
- glavobol;
- okužba sečil.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- | | |
|--|--|
| • gripa; | • draženje žrela; |
| • vnetje sinusov; | • krvavitev iz nosu; |
| • srbeč nos, izcedek iz nosu ali zamašen nos; | • rdečina žrela; |
| • glivične okužbe žrela ali požiralnika; | • suha usta; |
| • glivične okužbe nožnice; | • driska; |
| • nemir; | • težave s požiranjem; |
| • drhtenje; | • slabost; |
| • omotica; | • razdažen želodec; |
| • nenormalen ali zmanjšan okus; | • nelagodje v želodcu po obroku; |
| • omrtvelost; | • skeleč občutek na ustnicah; |
| • vnetje ušesa; | • zobna gniloba; |
| • nereden srčni utrip; | • kožni izpuščaj, koprivnica, srbenje kože; |
| • spremembe na elektrokardiogramu (posnetek delovanja srca); | • vnetje ustne sluznice z razjedami ali brez; |
| • neobičajno hiter srčni utrip in motnje srčnega ritma; | • povečano znojenje; |
| • palpitacije (občutek nenormalnega bitja srca); | • mišični krči in bolečine v mišicah; |
| • zardevanje obraza; | • bolečine v rokah ali nogah; |
| • povečan pretok krvi v nekaterih tkivih | • bolečine v mišicah, kosteh ali sklepih prsnega koša; |
| | • utrujenost; |
| | • povišanje krvnega tlaka; |

- telesa;
- napad astme;
- kašelj in produktivni kašelj;
- upad ravni nekaterih sestavin krvi: nekaterih belih krvnih celic, imenovanih granulociti, kalija ali kortizola;
- zvišanje ravni nekaterih sestavin v krvi: glukoze, C-reaktivnega proteina, števila trombocitov, inzulina, prostih maščobnih kislin ali ketonov.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- glivične okužbe prsnega koša;
- zmanjšan apetit;
- motnje spanja (premalo ali preveč spanja);
- stiskajoča bolečina v prsnem košu;
- občutek izpuščenega srčnega utripa ali dodatnih srčnih utripov, neobičajno počasen srčni utrip;
- poslabšanje astme;
- iztekanje krvi iz žile v okoliško tkivo;
- znižanje krvnega tlaka;
- šibkost;
- bolečina v zadnjem delu ust in žrelu;
- vnetje žrela;
- suho žrelo;
- boleče in pogosto uriniranje;
- težave in bolečina pri uriniranju;
- vnetje ledvic.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- nizka raven nekaterih krvnih celic, imenovanih trombociti;
- občutek zasoplosti ali kratke sape;
- oteklina rok in nog;
- zastoj v rasti pri otrocih ali mladostnikih.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zamegljen vid.

Dolgotrajna uporaba visokoodmernih inhalacijskih kortikosteroidov lahko v zelo redkih primerih povzroči sistemske učinke na telo:

- težave z delovanjem nadledvične žleze (adrenosupresija);
- zmanjšanje mineralne gostote kosti (redčenje kosti);
- motnost očesne leče (katarakta).

Zdravilo Trimbaw ne vsebuje velikih odmerkov inhalacijskih kortikosteroidov, vendar bo morda zdravnik želel občasno izmeriti raven kortizola v krvi.

Pri dolgotrajni uporabi visokoodmernih inhalacijskih kortikosteroidov se prav tako lahko pojavijo naslednji neželeni učinki, vendar trenutno pogostnost ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- depresija;
- občutek zaskrbljenosti, živčnost, prevelika vznemirjenost ali razdražljivost.

Ti neželeni učinki se pogosteje pojavijo pri otrocih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Trimbaw

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne zamrzujte.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

Pred izdajo zdravila:

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Po izdaji (ko prejmete zdravilo od farmacevta):

Tlačni vsebnik s 60 sprožitvami: Inhalator shranjujte največ 2 meseca pri temperaturi do 25 °C.

Tlačni vsebnik s 120 sprožitvami

- iz enkratnega pakiranja: Inhalator shranjujte največ 3 mesece pri temperaturi do 25 °C.
- iz skupnega pakiranja: Skupno pakiranje shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Pred uporabo vzemite en inhalator iz hladilnika in pustite nekaj minut, da se raztopina ogreje. Po uporabi inhalator shranjujte največ 3 mesece pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Trimbow

Učinkovine so: beklometazondipropionat, formoterolijev fumarat dihidrat in glikopironij.

En dostavljen odmerek (količina, ki zapusti ustnik) vsebuje 172 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija (v obliki 11 mikrogramov glikopironijevega bromida).

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 200 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija (v obliki 12,5 mikrograma glikopironijevega bromida).

Druge sestavine so: brezvodni etanol (glejte poglavje 2), klorovodikova kislina, potisni plin norfluran.

Izgled zdravila Trimbow in vsebina pakiranja

Zdravilo Trimbow je inhalacijska raztopina pod tlakom.

Zdravilo Trimbow je na voljo v tlačnem vsebniku (obloženem z aluminijem) z odmernim ventilom. Tlačni vsebnik je vložen v plastični inhalator. Sestavljata ga ustnik s plastičnim zaščitnim pokrovčkom in števec odmerkov (vsebniki s 60 in 120 razprški).

Eno pakiranje vsebuje en tlačni vsebnik, ki omogoča 60 razprškov ali 120 razprškov.

Dodatno so na voljo skupna pakiranja, ki vsebujejo 240 razprškov (dva tlačna vsebnika, od katerih vsak omogoča 120 razprškov) ali 360 razprškov (tri tlačne vsebnike, od katerih vsak omogoča 120 razprškov).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Chiesi SAS

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Trimbow 88 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov prašek za inhaliranje beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Trimbow in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trimbow
3. Kako uporabljati zdravilo Trimbow
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trimbow
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Trimbow in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Trimbow pomaga pri dihanju in vsebuje tri učinkovine:

- beklometazondipropionat,
- formoterolijev fumarat dihidrat in
- glikopironij.

Beklometazondipropionat spada v skupino zdravil, imenovanih kortikosteroidi, ki zmanjšajo oteklost in draženje v pljučih.

Formoterol in glikopironij sta zdravili, imenovana dolgodelujoča bronhodilatatorja. Na različne načine delujeta tako, da sprostita mišice dihalnih poti, jih pomagata odpreti in vam omogočita, da lažje dihate.

Redno zdravljenje s temi tremi učinkovinami pomaga pri lažšanju in preprečevanju simptomov, kot so kratka sapa, piskajoče dihanje in kašelj pri odraslih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB). Zdravilo Trimbow lahko zmanjša poslabšanja (izbruhe) simptomov KOPB. KOPB je resna, dolgotrajna bolezen, pri kateri postanejo dihalne poti blokirane, zračni mešički v pljučih, pa se poškodujejo, kar povzroči težave z dihanjem.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Trimbow

Ne uporabljajte zdravila Trimbow

Če ste alergični na beklometazondipropionat, formoterolijev fumarat dihidrat in/ali glikopironij ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Trimbow se uporablja za vzdrževalno zdravljenje obstruktivne pljučne bolezni. Tega zdravila ne uporabljajte za zdravljenje nenadnih napadov kratke sape ali piskajočega dihanja.

Če se vam dihanje poslabša

Če se vam takoj po inhaliranju zdravila poslabša kratka sapa ali piskajoče dihanje (dihanje s piskajočim zvokom), nehajte uporabljati zdravilo Trimbrow in nemudoma uporabite hitro delujoči inhalator z "olajševalcem". Nemudoma se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo ocenil vaše simptome in morda uvedel drugačno zdravljenje.

Glejte tudi poglavje 4, "Možni neželeni učinki".

Če se vam pljučna bolezen poslabša

Če se vam simptomi poslabšajo, jih težko obvladujete (če npr. pogosteje uporabljate ločen inhalator z "olajševalcem"), ali vam vaš inhalator z "olajševalcem" ne izboljša simptomov, čim prej obiščite zdravnika. Morda se vam pljučna bolezen slabša in vam bo moral zdravnik predpisati kakšna druga zdravila.

Pred začetkom uporabe zdravila Trimbrow se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate kakršne koli težave s srcem, kot je angina pectoris (srčna bolečina, bolečina v prsnem košu), ste imeli pred kratkim srčni infarkt (miokardni infarkt), imate srčno popuščanje, zožitev arterij okoli srca (koronarno bolezen srca), bolezen srčnih zaklopk ali katero koli drugo nepravilnost srca ali če imate stanje, imenovano hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija (znana tudi kot HOKM, stanje, pri katerem je bolezensko spremenjena srčna mišica);
- če imate motnje srčnega ritma, npr. nereden srčni utrip, hitro bitje srca, razbijanje srca ali palpitanje oz. so vam povedali, da imate nenormalen posnetek delovanja srca (EKG);
- če imate zožitev arterij (imenovana tudi arterioskleroza), če imate visok krvni tlak ali če imate anevrizmo (nenormalno razširjen del krvne žile);
- če imate čezmerno aktivno žlezo ščitnico.
- če imate nizko raven kalija v krvi (hipokaliemijo). Kombinacija zdravila Trimbrow z nekaterimi drugimi zdravili za pljuča ali zdravili, kot so npr. diuretiki (zdravili za odvajanje vode, zdravljenje boleznih srca ali visokega krvnega tlaka) povzroči oster padec ravni koncentracije kalija v serumu. Zato vam bo zdravnik morda občasno spremljal koncentracijo kalija v krvi;
- če imate katero od boleznih jeter ali ledvic;
- če imate sladkorno bolezen. Veliki odmerki formoterola lahko zvečajo raven glukoze v krvi. Zato boste na začetku uporabe tega inhalatorja in občasno med zdravljenjem morda potrebovali dodatne preiskave krvi za kontrolo krvnega sladkorja;
- če imate tumor nadledvične žleze (imenovan tudi feokromocitom);
- če boste morali dobiti katerega od anestetikov. Odvisno od vrste anestezije boste morda morali uporabo zdravila Trimbrow prekiniti vsaj 12 ur pred anestezijo;
- če se zdravite ali ste se kdaj kdaj v preteklosti zdravili zaradi tuberkuloze (TB) ali če imate kakšno znano okužbo prsnega koša;
- če imate težavo z očmi, imenovano glavkom z zaprtim zakotjem;
- če imate težave z odvajanjem urina;
- če imate okužbo ust ali žrela.

Če kar koli od navedenega velja za vas, obvestite zdravnika, preden začnete uporabljati zdravilo Trimbow.

Če imate ali ste imeli zdravstvene težave ali alergije oz. če niste prepričani, ali lahko uporabljate zdravilo Trimbow, se pred začetkom uporabe inhalatorja posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če že uporabljate zdravilo Trimbow

Če uporabljate zdravilo Trimbow ali velike odmerke inhalacijskih kortikosteroidov in ste v stresni okoliščini (npr. če vas odpeljejo v bolnišnico po tem, ko ste imeli nesrečo, če imate resno poškodbo ali pred operacijo), boste morda potrebovali več tega zdravila. V tem primeru lahko zdravnik vaš odmerek kortikosteroidov poveča za obvladovanje stresa in vam jih predpiše v obliki tablet ali injekcij.

Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo zamegljen vid ali druge motnje vida.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Trimbow

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, podobna zdravilu Trimbow, ki se uporabljajo za zdravljenje pljučnih bolezni.

Nekatera zdravila lahko povečajo učinke zdravila Trimbow in zdravnik vas bo morda želel skrbno spremljati, če jemljete ta zdravila (vključno z nekaterimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV: ritonavirjem, kobicistatom).

Tega zdravila ne uporabljajte z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (uprabljajo se za zdravljenje nekaterih težav s srcem, kot je angina pectoris, ali za zniževanje krvnega tlaka), razen če je zdravnik izbral antagonista adrenergičnih receptorjev beta, ki ne vpliva na vaše dihanje. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (to velja tudi za kapljice za oko z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta) lahko zmanjšajo učinek formoterola ali pa formoterol morda sploh ne bo deloval. Po drugi strani lahko uporaba drugih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ (zdravil, ki delujejo na enak način kot formoterol) poveča učinke formoterola.

Uporaba zdravila Trimbow skupaj z:

- zdravili za zdravljenje
 - nenormalnega srčnega ritma (kinidin, dizopiramid, prokainamid),
 - alergijskih reakcij (antihistaminiki),
 - simptomov depresije ali duševnih bolezni, kot so zaviralci monoamino oksidaze (na primer fenelzin in izokarboksazid), triciklični antidepresivi (na primer amitriptilin in imipramin), fenotiazini,lahko povzroči nekatere spremembe v elektrokardiogramu (EKG-zapisu delovanja srca). Poveča se lahko tudi tveganje za motnje srčnega ritma (prekatne aritmije);
- zdravili za zdravljenje Parkinsonove bolezni (levodopa), zmanjšanega delovanja ščitnice (levotiroksin), zdravili, ki vsebujejo oksitocin (ta povzroči krčenje maternice), in alkoholom lahko poveča možnost, da formoterol povzroči neželene učinke na srce;
- zaviralci monoamin oksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin in se uporabljajo za zdravljenje duševnih motenj, lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka;
- zdravili za zdravljenje srčnih bolezni (digoksin) lahko povzroči zmanjšanje koncentracije kalija v krvi. To lahko poveča verjetnost za nenormalen srčni ritem;

- drugimi zdravili za zdravljenje obstruktivne pljučne bolezni (teofilin, aminofilin ali kortikosteroidi) in diuretiki lahko prav tako povzročijo zmanjšanje koncentracije kalija;
- nekaterimi anestetiki lahko poveča tveganje za nepravilnosti srčnega ritma.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Trimbow uporabljajte med nosečnostjo le, če vam tako svetuje zdravnik. Med rojevanjem se je uporabi zdravila Trimbow boljše izogniti zaradi zaviralnih učinkov formoterola na krčenje maternice.

Zdravila Trimbow ne uporabljajte med dojenjem. Vi in zdravnik se morate odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Trimbow, pri čemer morate pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Trimbow vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Trimbow vsebuje laktozo

Laktoza vsebuje majhne količine mlečnih beljakovin, ki lahko povzročijo alergijske reakcije.

3. Kako uporabljati zdravilo Trimbow

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je dve inhalaciji zjutraj in dve inhalaciji zvečer.

Če menite, da zdravilo ni zelo učinkovito, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste že uporabljali kateri drugi inhalator z beklometazondipropionatom, se posvetujte z zdravnikom, saj je učinkoviti odmerek beklometazondipropionata v zdravilu Trimbow za zdravljenje obstruktivne pljučne bolezni morda manjši kot v nekaterih drugih inhalatorjih.

Pot uporabe

Zdravilo Trimbow se uporablja za inhaliranje.

Zdravilo inhalirajte skozi usta, tako da pride direktno v pljuča.

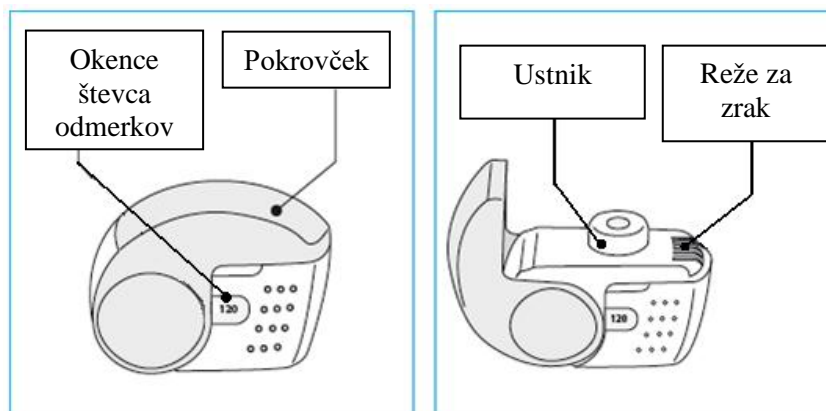
Navodila za uporabo

Za informacije o vsebini pakiranja glejte poglavje 6.

Če vsebina pakiranja ni enaka, kot je opisano v poglavju 6, inhalator vrnite osebi, ki ga je izdala, in si zagotovite novega.

- Inhalatorja **ne** vzemite iz mošnjička, če ga ne nameravate uporabiti takoj.
- Inhalator uporabljajte samo, kot je navedeno.
- Pokrovček naj ostane zaprt, dokler ne bo čas za odmerek iz inhalatorja.
- Ko inhalatorja ne uporabljajte, ga shranite na čisto in suho mesto.
- **Ne** poskušajte razstaviti inhalatorja iz katerega koli razloga.

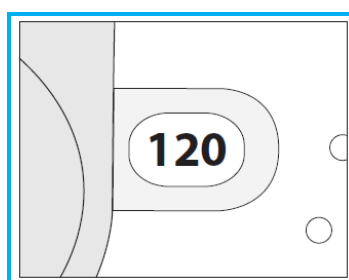
A. Glavni deli inhalatorja



Uporaba odmerka iz inhalatorja obsega tri korake: odprite, vdihnite, zaprite.

B. Preden uporabite novi inhalator

- 1. Odprite mošnjiček in iz njega vzemite svoj inhalator.**
 - Ne uporabljajte inhalatorja, če mošnjiček ni zapečaten ali če je poškodovan – vrnite ga osebi, ki ga je dobavila, in si zagotovite novega.
 - Uporabite nalepko na škatli, kamor zapišete datum, ko ste odprli mošnjiček.
- 2. Preglejte inhalator.**
 - Če je inhalator videti počen ali poškodovan, ga vrnite osebi, ki ga je izdala, in si zagotovite novega.
- 3. Preverite okence števca odmerkov. Če je inhalator nov, boste na okencu števca odmerkov videli "120".**
 - Ne uporabljajte novega inhalatorja, če je prikazana številka manjša od "120" – vrnite ga osebi, ki ga je izdala, in si zagotovite novega.

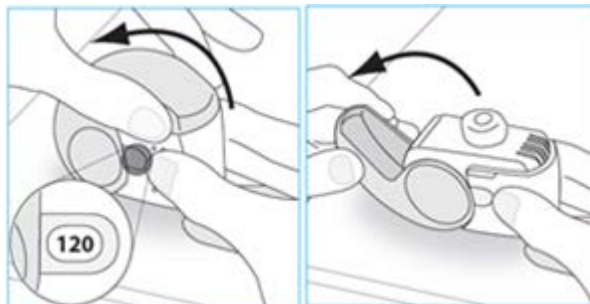


C. Kako uporabljati inhalator

C.1. Odprite

- 1. Inhalator držite čvrsto v pokončnem položaju.**
- 2. Preverite število preostalih odmerkov: katera koli številka med "1" in "120" pomeni, da so še na voljo odmerki.**
 - Če je na okencu števca odmerkov prikazana "0", pomeni, da ni več na voljo odmerkov – inhalator zavržite in si zagotovite novega.

3. Povsem odprite pokrovček.

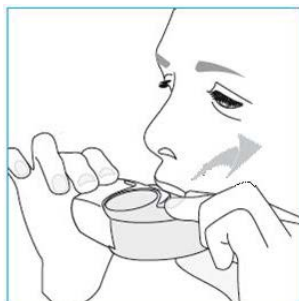


- 4. Preden vdihnete, izdihnite tako globoko, kolikor zmorete brez neprijetnega občutka.**
- Ne izdihnite skozi inhalator.

C.2. Vdihnite

Če je mogoče, med vdihavanjem stojte ali vzravnano sedite.

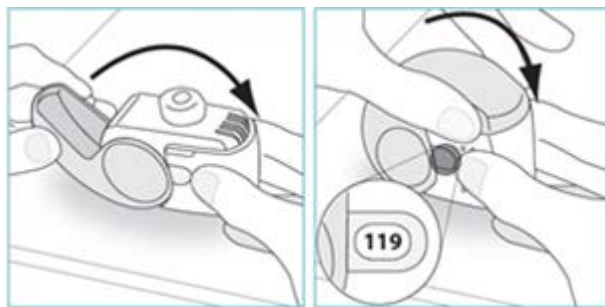
- 1. Dvignite inhalator do ust in z ustnicami objemite ustnik.**
 - Ne prekrijte rež za zrak, medtem ko držite inhalator.
 - Ne vdihnite skozi reže za zrak.
- 2. Močno in globoko vdihnite skozi usta.**
 - Med jemanjem odmerka lahko zaznate okus.
 - Med jemanjem odmerka lahko zaslišite oziroma začutite klik.
 - Ne vdihnite skozi nos.
 - Med vdihavanjem **ne** odmaknite inhalatorja od ustnic.



- 3. Vzemite inhalator iz ust.**
 - 4. Zadržite sapo 5 do 10 sekund oziroma, tako dolgo kolikor zmorete, da vam še ni neprijetno.**
 - 5. Počasi izdihnite.**
 - Ne izdihnite skozi inhalator.
- Če niste prepričani, da pravilno dobivate svoj odmerek, se posvetujte s farmacevtom ali zdravnikom.

C.3. Zaprite

1. **Inhalator znova postavite v pokončni položaj in do konca zaprite pokrovček.**
2. **Preverite, ali se je številka na števcu odmerkov pomaknila za eno navzdol.**



- Če niste prepričani, da se je številka na števcu odmerkov po inhalaciji pomaknila za eno navzdol, počakajte do naslednjega predvidenega odmerka in ga uporabite kot običajno. Ne uporabite dodatnega odmerka.
3. **Če morate vzeti dodatni odmerek, ponovite korake od C.1 do C.3.**

D. Čiščenje

- Inhalatorja običajno ni treba čistiti.
- Inhalator lahko po potrebi po uporabi očistite s suho krpo ali robčkom.
 - Inhalatorja **ne** čistite z vodo ali drugimi tekočinami. Poskrbite, da bo suh.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Trimbow, kot bi smeli

Pomembno je, da uporabite odmerek, ki vam ga je svetoval zdravnik. Ne prekoračite predpisanega odmerka, ne da se pogovorite z zdravnikom.

Če ste uporabili več zdravila Trimbow, kot bi smeli, se lahko pojavijo neželeni učinki, opisani v poglavju 4.

Zdravniku povejte, če ste uporabili več zdravila Trimbow, kot bi smeli, in imate katerega od teh simptomov. Zdravnik bo morda želel opraviti nekatere krvne preiskave.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Trimbow

Uporabite ga takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne uporabite pozabljenega odmerka, ampak preprosto pravočasno uporabite naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Trimbow

Pomembno je, da zdravilo Trimbow uporabljate vsak dan. Ne prenehajte uporabljati zdravila Trimbow in ne zmanjšujte odmerka, četudi se počutite bolje ali nimate simptomov. Če želite prenehati uporabljati zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj po uporabi zdravila Trimbow obstaja tveganje za poslabšanje kratke sape in piskajočega dihanja, kar se imenuje paradoksn bronhospazem (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov). Če se to zgodi, prenehajte uporabljati zdravilo Trimbow in nemudoma uporabite hitro delujoči inhalator z "olajševalcem", da boste obvladali kratko sapo in piskajoče dihanje. Takoj se posvetujte z zdravnikom.

Nemudoma obvestite zdravnika:

- če opazite kakršne koli alergijske reakcije, kot so kožne alergije, izpuščaj, srbenje kože, osip na koži, (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov), rdečina kože, oteklost kože ali sluznic, zlasti v predelu oči, obraza, ustnic in žrela (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov);
- če opazite bolečino ali težave z očesom, začasno zamegljen vid, očesne kolobarje ali barvne slike, povezane s pordelim očesom. To so lahko znaki akutnega napada glavkoma z zaprtim zakotjem (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov).

Zdravniku morate povedati, če imate med jemanjem zdravila Trimbrow kar koli od naštetega, ker so to lahko simptomi okužbe pljuč (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvišano telesno temperaturo ali mrzlico;
- obilnejše nastajanje sluzi, spremenjeno barvo sluzi;
- močnejši kašelj ali več težav z dihanjem.

Možni neželeni učinki so naštetih spodaj, in sicer po pogostnosti pojavljanja.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- vnetje žrela;
- izcedek iz nosu ali zamašen nos in kihanje;
- glivične okužbe (ust). Z izpiranjem ust ali grgranjem vode in umivanjem zob takoj po inhalaciji lahko pomagate preprečiti te neželene učinke;
- hripavost;
- glavobol;
- okužba sečil.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- gripa;
- vnetje sinusov;
- srbeč nos, izcedek iz nosu ali zamašen nos;
- glivične okužbe žrela ali požiralnika;
- glivične okužbe nožnice;
- nemir;
- drhtenje;
- omotica;
- nenormalen ali zmanjšan okus;
- omrtvelost;
- vnetje ušesa;
- nereden srčni utrip;
- spremembe na elektrokardiogramu (posnetek delovanja srca);
- neobičajno hiter srčni utrip in motnje srčnega ritma;
- palpitacije (občutek nenormalnega bitja srca);
- zardevanje obraza;
- povečan pretok krvi v nekaterih tkivih telesa;
- napad astme;
- kašelj in produktivni kašelj;
- draženje žrela;
- krvavitev iz nosu;
- rdečina žrela;
- suha usta;
- driska;
- težave s požiranjem;
- slabost;
- razdažen želodec;
- nelagodje v želodcu po obroku;
- skeleč občutek na ustnicah;
- zobna gniloba;
- kožni izpuščaj, koprivnica, srbenje kože;
- vnetje ustne sluznice z razjedami ali brez;
- povečano znojenje;
- mišični krči in bolečine v mišicah;
- bolečine v rokah ali nogah;
- bolečine v mišicah, kosteh ali sklepih prsnega koša;
- utrujenost;
- povišanje krvnega tlaka;
- upad ravni nekaterih sestavin krvi: nekaterih belih krvnih celic, imenovanih granulociti, kalija ali kortizola;
- zvišanje ravni nekaterih sestavin v krvi: glukoze, C-reaktivnega proteina, števila trombocitov, inzulina, prostih maščobnih kislin ali ketonov.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- glivične okužbe prsnega koša;
- zmanjšan apetit;
- motnje spanja (premalo ali preveč spanja);
- stiskajoča bolečina v prsnem košu;
- občutek izpuščenega srčnega utripa ali dodatnih srčnih utripov, neobičajno počasen srčni utrip;
- poslabšanje astme;
- iztekanje krvi iz žile v okoliško tkivo;
- znižanje krvnega tlaka;
- šibkost;
- bolečina v zadnjem delu ust in žrelu;
- vnetje žrela;
- suho žrelo;
- boleče in pogosto uriniranje;
- težave in bolečina pri uriniranju;
- vnetje ledvic.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- nizka raven nekaterih krvnih celic, imenovanih trombociti;
- občutek zasoplosti ali kratke sape;
- oteklina rok in nog;
- zastoj v rasti pri otrocih ali mladostnikih.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zamegljen vid.

Dolgotrajna uporaba visokoodmernih inhalacijskih kortikosteroidov lahko v zelo redkih primerih povzroči sistemske učinke na telo:

- težave z delovanjem nadledvične žleze (adrenosupresija);
- zmanjšanje mineralne gostote kosti (redčenje kosti);
- motnost očesne leče (katarakta).

Zdravilo Trimbrow ne vsebuje velikih odmerkov inhalacijskih kortikosteroidov, vendar bo morda zdravnik želel občasno izmeriti raven kortizola v krvi.

Pri dolgotrajni uporabi visokoodmernih inhalacijskih kortikosteroidov se prav tako lahko pojavijo naslednji neželeni učinki, vendar trenutno pogostnost ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- depresija;
- občutek zaskrbljenosti, živčnost, prevelika vznemirjenost ali razdražljivost.

Ti neželeni učinki se pogosteje pojavijo pri otrocih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Trimbrow

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Inhalator shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in ga vzemite iz mošnjička šele tik pred prvo uporabo.

Po prvem odprtju mošnjička je treba zdravilo porabiti v 6 tednih in ga shranjevati na suhem mestu. Uporabite samolepilno nalepko na zunanji škatli, kamor zapišite datum, ko ste odprli mošnjiček, in to nalepko nalepite na spodnji del inhalatorja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Trimbow

Učinkovine so: beklometazondipropionat, formoterolijev fumarat dihidrat in glikopironij.

En dostavljen odmerek (količina, ki zapusti ustnik) vsebuje 88 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija (v obliki 11 mikrogramov glikopironijevega bromida).

Ena odmerjena količina vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija (v obliki 12,5 mikrograma glikopironijevega bromida).

Druge sestavine so: laktoza monohidrat (glejte poglavje 2) in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Trimbow in vsebina pakiranja

Zdravilo Trimbow je bel do skoraj bel prašek za vdihovanje.

Na voljo je v belem plastičnem inhalatorju, imenovanem NEXThaler, s sivim pokrovčkom ustnika in števcem za inhalacije.

Vsak inhalator je pakiran v toplotno zapečaten zaščitni mošnjiček.

Zdravilo Trimbow je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo en inhalator, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo dva ali tri inhalatorje, ki zagotavljajo po 120 inhalacij (120, 240 ali 360 inhalacij).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

Proizvajalec

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.