

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trimbow 87 микрограма/5 микрограма/9 микрограма разтвор под налягане за инхалация

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка доставена доза (дозата, която излиза от мундщука) съдържа 87 микрограма беклометазонов дипропионат (beclometasone dipropionate), 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate) и 9 микрограма гликопирониум (glicopironium) (като 11 микрограма гликопирониев бромид).

Всяка отмерена доза (дозата, която излиза от вентила) съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум (като 12,5 микрограма гликопирониев бромид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор под налягане за инхалация (инхалация под налягане)

Безцветен до жълтеникав течен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Поддържащо лечение при възрастни пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), при които не се постига достатъчен терапевтичен контрол с комбинация от инхалаторен кортикостероид и дългодействащ бета2-агонист или комбинация от дългодействащ бета2-агонист и дългодействащ мускаринов антагонист (за ефекти върху контрола на симптомите и профилактика на обостряния вижте точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е две инхалации с Trimbow два пъти дневно.

Максималната доза е две инхалации с Trimbow два пъти дневно.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (65 години и повече).

Бъбречно увреждане

Trimbow може да се използва при препоръчителната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Употребата на Trimbow при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност, налагащи диализа, особено ако са свързани със значително намаление на телесното тегло, трябва да се обмисля само ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Няма съответни данни от употребата на Trimbow при пациенти с тежко чернодробно увреждане и лекарственият продукт трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Trimbow в педиатричната популация (под 18-годишна възраст) за показанието хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

Начин на приложение

За инхалаторно приложение.

За да се гарантира правилното приложение на лекарствения продукт, на пациента трябва да бъде показано как правилно да използва инхалатора от лекар или друг медицински специалист, който трябва също така редовно да проверява адекватността на инхалаторната техника на пациента. Пациентът трябва да бъде посъветван да прочете внимателно листовката и да следва инструкциите за употреба, дадени в нея.

След инхалиране пациентите трябва да изплакнат устата си или да направят гаргара с вода, без да я поглъщат, или да си измият зъбите (вж. точки 4.4 и 6.6).

Trimbow се предоставя с дозов брояч или дозов индикатор на задната част на инхалатора, който показва колко впръсквания остават. За опаковките под налягане с 60 и 120 впръсквания, всеки път, когато пациентът натисне опаковката, се освобождава впръскване от разтвора и броячът отчита с една доза по-малко.

За опаковката под налягане със 180 дози, всеки път, когато пациентът натисне опаковката, се освобождава впръскване от разтвора и броячът се завърта в малка степен; броят на оставащите впръсквания се показва на интервали по 20.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не изпускат инхалатора, тъй като това може да доведе до отброяване от брояча.

За указания относно употребата вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не е предназначен за употреба при остри епизоди

Trimbow не е показан за лечение на остри епизоди на бронхоспазъм или за лечение на обостряне на ХОББ (т.е. като спасителна терапия).

Свръхчувствителност

Има съобщения за незабавни реакции на свръхчувствителност след приложение на Trimbow. Ако възникнат симптоми, показващи алергични реакции, по-специално ангиоедем (включително затруднено дишане или преглъщане, подуване на езика, устните и лицето), уртикария или кожен обрив, приложението на Trimbow трябва веднага да се прекрати и да се назначи алтернативна терапия.

Парадоксален бронхоспазъм

Може да се получи парадоксален бронхоспазъм със засилване на хриптенето и задуха непосредствено след прилагане. Той трябва да се лекува веднага с бързодействащ инхалаторен бронходилататор (облекчаващо средство). Приложението на Trimbrow трябва веднага да се прекрати, пациентът да се оцени и да се назначи алтернативна терапия, ако е необходимо.

Влошаване на заболяването

Препоръчително е лечението с Trimbrow да не се спира рязко. Ако пациентите считат лечението за неефективно, те трябва да продължат лечението, но трябва да се потърси медицинска помощ. Повишаващата се употреба на облекчаващи бронходилататори показва влошаване на основното заболяване и налага преоценка на терапията. Внезапното и прогресивно влошаване на симптомите на ХОББ е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва да бъде подложен на спешна медицинска оценка.

Сърдечносъдови ефекти

Trimbrow трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сърдечни аритмии, особено атриовентрикуларен блок трета степен и тахиаритмии (ускорен и/или неправилен сърдечен ритъм), идиопатична субвалвуларна аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тежко сърдечно заболяване (по-специално остър инфаркт на миокарда, исхемична болест на сърцето, застойна сърдечна недостатъчност), оклузивни съдови заболявания (по-специално артериосклероза), артериална хипертония и аневризма. Трябва да се внимава и при лечение на пациенти с известно удължаване на QTc интервала (QTc >450 милисекунди за мъже или >470 милисекунди за жени) или съмнение за такова, вродено или индуцирано от лекарствени продукти, тъй като тези пациенти са били изключени от клинични проучвания с Trimbrow.

Ако се планира анестезия с халогенирани анестетици, трябва да се гарантира, че Trimbrow няма да се прилага най-малко 12 часа преди началото на анестезията, тъй като има риск от сърдечни аритмии.

Повишено внимание е необходимо и когато Trimbrow се използва от пациенти с тиреотоксикоза, захарен диабет, феохромоцитом и нелекувана хипокалиемия.

Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдавано е повишение на честотата на пневмония, включително пневмония, изискваща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които получават инхалаторни кортикостероиди. Има известни данни за повишен риск от пневмония с увеличаване на дозата на стероида, но това не е доказано категорично във всички проучвания.

Липсват убедителни клинични доказателства за разлики в рамките на класа, относно степента на риск от пневмония, при различните продукти, съдържащи инхалаторен кортикостероид.

Лекарите трябва да следят за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничните характеристики на такива инфекции се припокриват със симптомите на обостряне на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват активно тютюнопушене, старческа възраст, нисък индекс на телесната маса (ВМІ) и тежка форма на ХОББ.

Системни ефекти на кортикостероидите

Системни ефекти могат да възникнат при всеки инхалаторен кортикостероид, особено при високи дози, предписван за дълги периоди от време. Дневната доза на Trimbrow съответства на

средна доза инхалаторен кортикостероид; освен това такива ефекти е много по-малко вероятно да възникнат, в сравнение с пероралните кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват: синдром на Cushing, кушингоиден хабитус, адренална супресия, забавяне на растежа, намаляване на костната минерална плътност, катаракта, глаукома и, по-рядко, поредица от психологически или поведенчески ефекти, включващи психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, безпокойство, депресия или агресия (особено при деца). Ето защо е важно пациентът да се преглежда редовно.

Trimbrow трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза, гъбични и вирусни инфекции на дихателните пътища.

Хипокалиемия

Вследствие на терапия с бета2-агонисти може да се получи потенциално сериозна хипокалиемия. Тя има потенциал да доведе до нежелани сърдечносъдови ефекти. Препоръчва се особено внимание при тежка ХОББ, тъй като този ефект може да се усили от хипоксия. Хипокалиемията може да се усили и от едновременно лечение с други лекарствени продукти, които могат да индуцират хипокалиемия, като например ксантинови производни, стероиди и диуретици (вж. точка 4.5).

Повишено внимание се препоръчва и когато се използват няколко облекчаващи бронходилататори. Препоръчително е серумните нива на калий да се наблюдават в такива ситуации.

Хипергликемия

Инхалацията на формотерол може да причини повишаване на нивата на кръвната захар. Следователно кръвната захар трябва да се проследява по време на лечението, като се спазват установените насоки при пациенти с диабет.

Антихолинергичен ефект

Гликопирониум трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тесногълна глаукома, хиперплазия на простатата или ретенция на урина. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на острата тесногълна глаукома и да бъдат предупредени да спрат употребата на Trimbrow и да се свържат със своя лекар незабавно, ако се развие някой от тези признаци или симптоми.

Освен това, поради антихолинергичните свойства на гликопирониум, дългосрочното едновременно приложение на Trimbrow с други лекарствени продукти, съдържащи антихолинергични средства, не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Пациенти с тежко бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане, включително такива с терминална бъбречна недостатъчност, налагащо диализа, особено ако е свързано със значително намаление на телесното тегло, Trimbrow трябва да се използва само ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск (вж. точка 5.2). Тези пациенти трябва да се наблюдават за потенциални нежелани реакции.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане Trimbrow трябва да се използва само ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск (вж. точка 5.2). Тези пациенти трябва да се наблюдават за потенциални нежелани реакции.

Употреба със спейсър

Фармакокинетичните данни за единична доза (вж. точка 5.2) показват, че в сравнение с рутинната употреба без спейсър, употребата на Trimbrow със спейсъра AeroChamber Plus повишава общата системна експозиция (AUC_{0-t}) на гликопирониум. Въпреки това наличните данни за безопасност от дългосрочни клинични проучвания не пораждават значими съображения за безопасност (вж. точка 5.1).

Профилактика на орофарингеални инфекции

За да се намали рискът от орофарингеална кандидозна инфекция, пациентите трябва да бъдат посъветвани да изплакват устата си или да правят гаргара с вода, без да я поглъщат, или да мият зъбите си след инхалиране на предписаната доза.

Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Тъй като гликопирониум се елиминира основно чрез бъбреците, лекарствено взаимодействие може потенциално да възникне с лекарствени продукти, повлияващи механизмите на бъбречна екскреция (вж. точка 5.2). Ефектът от инхибирането на транспорта на органични катиони (с използване на циметидин като сонда инхибитор на транспортерите на OAT2 и MATE1) в бъбреците върху разпределението на инхалаторния гликопирониум е показал ограничено повишаване на общата му системна експозиция (AUC_{0-t}) с 16% и леко понижаване на бъбречния клирънс с 20% вследствие на едновременното приложение на циметидин.

Беклометазон се метаболизира в по-ниска степен чрез CYP3A в сравнение с някои други кортикостероиди и по принцип не се очакват взаимодействия; въпреки това не може да се изключи вероятността от системни ефекти при съпътстваща употреба на мощни инхибитори на CYP3A (напр. ритонавир, кобицистат), поради което при употребата на такива лекарствени продукти се препоръчва повишено внимание и подходящо проследяване.

Фармакодинамични взаимодействия

Свързани с формотерол

Некардиоселективните бета-блокери (включително капките за очи) трябва да се избягват при пациенти, приемащи инхалаторен формотерол. Ако се прилагат по наложителни причини, ефектът на формотерол ще се намали или елиминира.

Едновременната употреба на други бета-адренергични лекарствени продукти може да има потенциално адитивни ефекти; затова е необходимо повишено внимание, когато се предписват други бета-адренергични лекарствени продукти едновременно с формотерол.

Едновременното лечение с хинидин, дизопирамид, прокаинамид, антихистамини, инхибитори на моноаминооксидазата, трициклични антидепресанти и фенотиазини може да удължи QT интервала и да повиши риска от камерни аритмии. В допълнение, L-допа, L-тироксин, окситоцин и алкохол могат да влошат сърдечната поносимост към бета2-симпатикомиметици.

Едновременното лечение с инхибитори на моноаминооксидазата, включително лекарствени продукти с подобни свойства, като например фуразолидон и прокарбазин, може да предизвика хипертонични реакции.

Налице е повишен риск от аритмии при пациенти, получаващи едновременно анестезия с халогенирани въглеводороди.

Едновременно лечение с ксантинови производни, стероиди или диуретици може да потенцира възможен хипокалиемичен ефект на бета2-агонистите (вж. точка 4.4). Хипокалиемията може да повиши склонността към аритмии при пациенти, лекувани с дигиталисови гликозиди.

Свързани с гликопирониум

Дългосрочното едновременно приложение на Trimbow с други лекарствени продукти, съдържащи антихолинергични средства, не е проучвано и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Помощни вещества

Trimbow съдържа малко количество етанол. Съществува теоретичен потенциал за взаимодействие при особено чувствителни пациенти, приемащи дисулфирам или метронидазол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Липсва опит или данни за безопасност при употреба на пропелента норфлуран (HFA134a) по време на бременност или кърмене при хора. Проучвания на ефекта на HFA134a върху репродуктивната функция и ембриофеталното развитие при животни, обаче, не показват клинично значими нежелани ефекти.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на Trimbow при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Известно е, че глюкокортикоидните средства водят до ефекти в ранната гестационна фаза, докато бета2-симпатикомиметичните средства, като формотерол, имат токолитични ефекти. По тази причина, като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Trimbow по време на бременност и раждане.

Trimbow трябва да се използва по време на бременност само ако очакваната полза за майката надхвърля потенциалния риск за плода. Кърмачета и новородени, родени от майки, получаващи значителни дози Trimbow, трябва да се наблюдават за адренална супресия.

Кърмене

Липсват съответни клинични данни от употребата на Trimbow по време на кърмене при хора.

Глюкокортикоидите се екскретират в кърмата. Логично е да се предположи, че беклометазон дипропионат и неговите метаболитите също се екскретират в кърмата.

Не е известно дали формотерол или гликопирониум (включително техните метаболити) преминават в кърмата, но те са открити в млякото на животни в период на лактация.

Антихолинергичните средства като гликопирониум могат да потиснат лактацията.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Trimbow, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания с Trimbow за безопасност по отношение на фертилитета при хора. Проучванията при животни показват увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Trimbow не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции на Trimbow са орална кандидоза (възникнала при 0,8% от пациентите с експозиция), която нормално се свързва с инхалаторните кортикостероиди; мускулни спазми (0,4%), които могат да се отдадат на дългодействащия бета2-агонист; сухота в устата (0, 4%), която е типичен антихолинергичен ефект.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Програмата за клинично разработване на Trimbow е проведена при пациенти с умерена, тежка или много тежка ХОББ. Общо 3 346 пациенти са лекувани с беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум 87 микрограма/5 микрограма/9 микрограма при таргетния схема на прилагане (две инхалации два пъти дневно) при проучвания с многократно прилагане.

Честотата на нежеланите реакции е определена по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Пневмония (при пациенти с ХОББ), фарингит, орална кандидоза, инфекция на пикочните пътища ¹ , назофарингит ¹	Чести
	Грип ¹ , орална гъбична инфекция, орофарингеална кандидоза, езофагеална кандидоза ¹ , синусит ¹ , ринит ¹ , гастроентерит ¹ , вулвовагинална кандидоза ¹	Нечести
	Инфекция на долните дихателни пътища (гъбична)	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Гранулоцитопения ¹	Нечести
	Тромбоцитопения ¹	Много редки
Нарушения на имунната система	Алергичен дерматит ¹	Нечести
	Реакции на свръхчувствителност, включително еритем, оток на устните, лицето, очите и фаринкса	Редки
Нарушения на ендокринната система	Адренална супресия ¹	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия, хипергликемия	Нечести
	Намален апетит	Редки
Психични нарушения	Неспокойствие ¹	Нечести
	Психомоторна хиперактивност ¹ , нарушения на съня ¹ , безпокойство, депресия ¹ , агресивност ¹ , поведенчески промени (предимно при деца) ¹	С неизвестна честота
	Инсомния	Редки

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Тремор, замаяване, дисгеузия ¹ , хипоестезия ¹	Нечести
	Хиперсомния	Редки
Нарушения на очите	Замъглено зрение (вж. също точка 4.4)	С неизвестна честота
	Глаукома ¹ , катаракта ¹	Много редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Възпаление на Евстахиевата тръба ¹	Нечести
Сърдечни нарушения	Предсърдно мъждене, удължаване на QT интервала в електрокардиограмата, тахикардия, тахиаритмия ¹ , палпитации	Нечести
	Стенокардия (стабилна ¹ и нестабилна), камерни екстрасистоли ¹ , нодален ритъм, синусова брадикардия	Редки
Съдови нарушения	Хиперемия ¹ , зачервяване ¹ , хипертония	Нечести
	Екстравазация на кръв	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дисфония	Чести
	Кашлица, продуктивна кашлица ¹ , дразнене на гърлото, кръвотечение от носа ¹	Нечести
	Парадоксален бронхоспазъм ¹ , орофарингеална болка, фарингеален еритем, фарингеално възпаление, сухота в гърлото	Редки
	Диспнея ¹	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария ¹ , сухота в устата, дисфагия ¹ , гадене, диспепсия ¹ , парещо усещане по устните ¹ , зъбен кариес ¹ , (афтозен) стоматит	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ¹ , уртикария ¹ , пруритус, хиперхидроза ¹	Нечести
	Ангиедем ¹	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми, миалгия, болки в крайник ¹ , мускулно-скелетна болка в гърдите ¹	Нечести
	Изоставане в растежа ¹	Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия, ретенция на урина, нефрит ¹	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ¹	Нечести
	Астения	Редки
	Периферен едем ¹	Много редки
Изследвания	Повишен С-реактивен протеин ¹ , повишен брой тромбоцити ¹ , повишени свободни мастни киселини ¹ , повишен инсулин в кръвта ¹ , повишени кетотела в кръвта ¹ , понижен кортизол ¹	Нечести
	Повишено кръвно налягане ¹ , понижено кръвно налягане ¹	Редки
	Понижена костна плътност ¹	Много редки

¹ Нежелани реакции, за които се съобщава в КХП на поне един от отделните компоненти, но които не са наблюдавани като нежелани реакции в клиничното разработване на Trimbow

Между наблюдаваните нежелани реакции следните са типично свързани с:

Беклометазонов дипропионат: пневмония, орални гъбични инфекции, гъбична инфекция на долните дихателни пътища, дисфония, дразнене на гърлото, хипергликемия, психични нарушения, понижен кортизол, замъглено зрение.

Формотерол: хипокалиемия, хипергликемия, тремор, палпитации, мускулни спазми, удължен QT интервал в електрокардиограмата, повишено кръвно налягане, понижено кръвно налягане,

предсърдно мъждене, тахикардия, тахиаритмия, стенокардия (стабилна и нестабилна), камерни екстрасистоли, нодален ритъм.

Гликопирониум: глаукома, предсърдно мъждене, тахикардия, палпитации, сухота в устата, зъбен кариес, дизурия, ретенция на урина, инфекция на пикочните пътища.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Предозирането на Trimbow може да причини признаци и симптоми вследствие на действието на отделните компоненти, включително наблюдаваните при предозиране на други бета2-агонисти или антихолинергични средства, и в съответствие с известните ефекти на класа инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.4). Ако възникне предозиране, трябва да се проведе поддържащо лечение на симптомите на пациента, с подходящо мониториране, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергични средства в комбинация с антихолинергични средства, включително тройни комбинации с кортикостероиди. АТС код: R03AL09.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Trimbow съдържа беклометазонов дипропионат, формотерол и гликопирониум под формата на разтвор, което води до аерозол със свръхфини частици със среден масов аеродинамичен диаметър (mass median aerodynamic diameter, MMAD) около 1,1 микрометра и едновременно отлагане на трите компонента. Аерозолните частици на Trimbow средно са много по-малки от частиците, доставяни при не-свръхфини лекарствени форми. За беклометазонов дипропионат това води до по-мошен ефект в сравнение с лекарствени форми с не-свръхфино разпределение на размера на частиците (100 микрограма свръхфин беклометазонов дипропионат в Trimbow са еквивалентни на 250 микрограма беклометазонов дипропионат в не-свръхфина лекарствена форма).

Беклометазонов дипропионат

Беклометазонов дипропионат, прилаган чрез инхалация при препоръчителните дози, има глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белите дробове. Глюкокортикоидите се използват широко за потискане на възпалението при хронични възпалителни заболявания на дихателните пътища като ХОББ. Тяхното действие е медирано от свързването към глюкокортикоидни рецептори в цитоплазмата, което води до повишена транскрипция на гени, кодиращи противовъзпалителни протеини.

Формотерол

Формотерол е селективен бета2-адренергичен агонист, който води до отпускане на бронхиалната гладка мускулатура при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища. Бронходилатиращият ефект започва бързо, в рамките на 1-3 минути след инхалация, и има продължителност 12 часа след единична доза.

Гликопирониум

Гликопирониум е дългодействащ антагонист на мускариновите рецептори (антихолинергично средство) с висок афинитет, който се използва за инхалация като бронходилатиращо лечение за ХОББ. Гликопирониум действа чрез блокиране на бронхоконстриктивния ефект на ацетилхолина върху гладкомускулните клетки в дихателните пътища, като по този начин разширява дихателните пътища. Гликопирониев бромид е антагонист на мускариновите рецептори с висок афинитет, със селективност към човешките M3 рецептори, която, както е доказано, е 4 пъти по-голяма спрямо тази към човешките M2 рецептори.

Клинична ефикасност и безопасност

Фаза III програмата за клинично разработване при ХОББ включва две 52-седмични активно-контролирани проучвания. В проучването TRILOGY Trimbow е сравняван с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол 100/6 микрограма, две инхалации два пъти дневно, (1 368 рандомизирани пациенти). В проучването TRINITY Trimbow е сравняван с тиотропиум 18 микрограма прах за инхалация, твърда капсула, една инхалация един път дневно; в допълнение ефектите са сравнявани със екстемпорална тройна комбинация от фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол 100/6 микрограма, две инхалации два пъти дневно, плюс тиотропиум 18 микрограма прах за инхалация, твърда капсула, една инхалация един път дневно (2 691 рандомизирани пациенти). И двете проучвания са проведени при пациенти с клинична диагноза ХОББ с тежко до много тежко ограничение на въздушния поток (ФЕО₁ под 50% от предвидения), със симптоми, оценени със скор 10 или повече по теста за оценка на ХОББ (COPD Assessment Test, CAT) и с най-малко едно обостряне на ХОББ през предходната година. Приблизително 20% от пациентите, включени в двете проучвания, са използвали спейсър AeroChamber Plus.

Допълнително са проведени две Фаза IIIb проучвания за получаване на данни в подкрепа на ефикасността и безопасността на Trimbow. TRISTAR е 26-седмично активно-контролирано открито проучване, в което Trimbow се сравнява с екстемпорална комбинация, съставена от фиксирана комбинация от флутиказон/вилантерол 92/22 микрограма прах за инхалация, една инхалация един път дневно плюс тиотропиум 18 микрограма прах за инхалация, твърда капсула, една инхалация един път дневно (1 157 рандомизирани пациенти). TRIBUTE е 52-седмично активно-контролирано проучване, в което Trimbow се сравнява с фиксирана комбинация от индакатерол/гликопирониум 85/43 микрограма прах за инхалация, твърда капсула, една инхалация един път дневно (1 532 рандомизирани пациенти). И двете проучвания са проведени при популация пациенти с ХОББ, сходна с тази в проучванията TRILOGY и TRINITY.

Намаляване на обострянията на ХОББ

В сравнение с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол, Trimbow е намалил честотата на умерените/тежките обостряния за 52 седмици с 23% (честота: 0,41 спрямо 0,53 събития на пациент/година; $p = 0,005$). В сравнение с тиотропиум, Trimbow е намалил честотата на умерените/тежките обостряния за 52 седмици с 20% (честота: 0,46 спрямо 0,57 събития на пациент/година; $p = 0,003$). В сравнение с фиксирана комбинация от индакатерол и гликопирониум, Trimbow е намалил честотата на умерените/тежките обостряния за 52 седмици с 15% (честота: 0,50 спрямо 0,59 събития на пациент/година; $p = 0,043$). В сравнение с тиотропиум, Trimbow е намалил честотата и на тежките обостряния (т.е. без умерените обостряния) с 32% (честота: 0,067 спрямо 0,098 събития на пациент/година; $p = 0,017$). Не са наблюдавани разлики при сравняване на Trimbow с екстемпорална тройна комбинация, съставена от фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол плюс тиотропиум (честота на умерени/тежки обостряния: 0,46 спрямо 0,45 събития на пациент/година).

В допълнение, в сравнение с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол и с тиотропиум, Trimbow значително е удължил времето до първо обостряне (коефициент на риск съответно 0,80 и 0,84; съответно $p = 0,020$ и $0,015$), без разлика между Trimbow и екстемпоралната тройна комбинация, съставена от фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол плюс тиотропиум (коефициент на риск 1,06).

Ефекти върху белодробната функция

ФЕО₁ преди прием на дозата

В сравнение с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол, Trimbow е подобрил ФЕО₁ преди прием на дозата с 81 ml след 26 седмици лечение и с 63 ml след 52 седмици лечение. В сравнение с тиотропиум, Trimbow е подобрил ФЕО₁ преди прием на дозата с 51 ml след 26 седмици лечение и с 61 ml след 52 седмици лечение. Тези подобрения са били статистически значими ($p < 0,001$). В сравнение с фиксирана комбинация от индакатерол и гликопирониум, Trimbow е подобрил средния ФЕО₁ преди прием на дозата за периода на 52-седмичното лечение с 22 ml ($p=0,018$). Подобни подобрения, въпреки че не са статистически значими, са наблюдавани на 26-тата и 52-та седмица.

Не са наблюдавани разлики при сравнение на Trimbow и екстемпоралната тройна комбинация, съставена от фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол плюс тиотропиум (разлика 3 ml във ФЕО₁ преди прием на дозата след 52 седмици лечение).

ФЕО₁ 2 часа след прием на дозата

В сравнение с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол, Trimbow е подобрил значително ФЕО₁ 2 часа след прием на дозата със 117 ml след 26 седмици лечение и със 103 ml след 52 седмици лечение ($p < 0,001$). Тази крайна точка е измервана само в проучването TRILOGY.

Инспираторен капацитет (ИК)

В сравнение с тиотропиум, Trimbow е подобрил значително ИК с 39 ml ($p = 0,025$) и 60 ml ($p = 0,001$) съответно след 26 и 52 седмици лечение. Подобни ефекти са наблюдавани, когато Trimbow е сравняван със екстемпоралната тройна комбинация. Тази крайна точка е измервана само в проучването TRINITY.

Симптоматични резултати

Trimbow е подобрил значително диспнеята (измерен като Индекс за транзиторна диспнея (*Transition Dyspnoea Index*, TDI - фокален скор) след 26 седмици лечение в сравнение с изходното ниво (с 1,71 единици; $p < 0,001$), но коригираната средна разлика спрямо фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол не е статистически значима (0,21 единици; $p = 0,160$). Анализ на респондерите показва, че значително по-голям процент от пациентите са имали клинично значимо подобрение (фокален скор, по-голям или равен на 1) след 26 седмици с Trimbow, отколкото с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол (57,4% спрямо 51,8%; $p = 0,027$). TDI е измерван само в проучването TRILOGY.

Trimbow също така статистически значимо превъзхожда фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол, тиотропиум и фиксирана комбинация от индакатерол и гликопирониум по отношение на подобрението на качеството на живот (измерено с въпросника за дихателни нарушения Saint George Respiratory Questionnaire, SGRQ - общ скор). Не са наблюдавани различия при сравнение на Trimbow и екстемпоралната тройна комбинация, съставена от фиксирана комбинация от флутиказон и вилантерол плюс тиотропиум.

Анализ на респондерите показва, че значително по-голям процент от пациентите са имали клинично значимо подобрение (намаление от изходното ниво по-голямо или равно на 4) след 26 и 52 седмици с Trimbow, отколкото с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол, и с тиотропиум.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trimbow във всички подгрупи на педиатричната популация при ХОББ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с Trimbow

Системната експозиция на беклометазонов дипропионат, формотерол и гликопирониум е изследвана в едно фармакокинетично проучване, проведено при здрави участници. В проучването са сравнени данните, получени след лечение с единична доза Trimbow (4 инхалации по 100/6/25 микрограма, лекарствена форма, не предлагана на пазара, която съдържа два пъти повече от одобреното количество активно вещество гликопирониум) или единична доза от екстемпоралната комбинация от беклометазонов дипропионат/формотерол (4 инхалации по 100/6 микрограма) плюс гликопирониум (4 инхалации по 25 микрограма). Максималната плазмена концентрация и системната експозиция на основния активен метаболит на беклометазонов дипропионат (беклометазон 17-монопропионат) и формотерол са подобни след приложение на фиксираната или на непосредствено приготвената комбинация. За гликопирониум максималната плазмена концентрация е подобна след приложение на фиксираната или на непосредствено приготвената комбинация, докато системната експозиция е малко по-висока след приложение на Trimbow, отколкото на непосредствено приготвената комбинация. В това проучване е изследвано и потенциалното фармакокинетично взаимодействие между активните компоненти на Trimbow чрез сравняване на фармакокинетичните данни, получени след единична доза от непосредствено приготвената комбинация или след единична доза от отделните компоненти беклометазонов дипропионат/формотерол или гликопирониум. Няма ясни доказателства за фармакокинетично взаимодействие, въпреки това непосредствено приготвената комбинация е показала нива на формотерол и гликопирониум, които са преходно малко по-високи непосредствено след прилагане, в сравнение с отделните компоненти. Отбелязано е, че отделният компонент гликопирониум за инхалация под налягане с отмерени дози, използван във ФК проучвания, не се предлага на пазара.

Едно сравнение между проучванията показва, че фармакокинетиката на беклометазон 17-монопропионат, формотерол и гликопирониум е сходна при пациенти с ХОББ и здрави участници.

Ефект на спейсър

Употребата на Trimbow със спейсър AeroChamber Plus при пациенти с ХОББ е повишила доставянето до белия дроб на беклометазон 17-монопропионат, формотерол и гликопирониум (повишение на максималната плазмена концентрация със съответно 15%, 58% и 60%). Общата системна експозиция (измерена чрез AUC_{0-t}) е леко понижена за беклометазон 17-монопропионат (с 37%) и формотерол (с 24%), докато за гликопирониум е повишена (с 45%). Вижте също точка 4.4.

Ефект на бъбречно увреждане

Системната експозиция (AUC_{0-t}) на беклометазонов дипропионат, на неговия метаболит беклометазон 17-монопропионат и на формотерол не се повлиява от леко до тежко бъбречно увреждане. За гликопирониум няма влияние при пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане. Наблюдавано е обаче повишение на общата системна експозиция до 2,5 пъти при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация под $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), вследствие на значително намаление на количеството, екскретирано в урината (приблизително 90% намаление на бъбречния клирънс на гликопирониум). Симулации, извършени с фармакокинетичен модел, показват че дори когато ковариатите имат екстремни стойности (телесно тегло под 40 kg и съпътстваща скорост на гломерулна филтрация под $27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), експозицията на активните вещества на Trimbow остава в приблизителен диапазон от 2,5 пъти, в сравнение с тази при типичен пациент с медианни стойности на ковариатите.

Свързани с беклометазонов дипропионат

Беклометазонов дипропионат е предлекарство със слаб афинитет за свързване с глюкокортикоидните рецептори, което се хидролизира от естеразни ензими до активен метаболит беклометазон 17-монопропионат, който има по-мощно локално противовъзпалително действие в сравнение с предлекарството беклометазонов дипропионат.

Абсорбция, разпределение и биотрансформация

Инхалаторният беклометазонов дипропионат се абсорбира бързо чрез белите дробове; преди абсорбцията протича екстензивна конверсия до беклометазон 17-монопропионат посредством естеразни ензими, намиращи се в повечето тъкани. Системната наличност на активния метаболит е резултат от абсорбцията в белите дробове (36%) и абсорбцията в стомашно-чревния тракт на погълнатата доза. Бионаличността на погълнатия беклометазонов дипропионат е незначителна; въпреки това, пре-системната конверсия до беклометазон 17-монопропионат води до абсорбиране на 41% от дозата под формата на активния метаболит. Има приблизително линейно повишение на системната експозиция с повишаване на инхалираната доза. Абсолютната бионаличност след инхалация е приблизително 2% и 62% от номиналната доза, съответно за непроменен беклометазонов дипропионат и беклометазон 17-монопропионат. След интравенозно приложение, фармакокинетиката на беклометазонов дипропионат и активния му метаболит се характеризира с висок плазмен клирънс (съответно 150 и 120 l/час), с малък обем на разпределение в стационарно състояние за беклометазонов дипропионат (20 l) и по-голямо тъканно разпределение за активния му метаболит (424 l). Свързването с плазмените протеини е в умерено висока степен.

Елиминиране

Екскрецията с фекалиите е основният път на елиминиране на беклометазонов дипропионат, основно под формата на полярни метаболити. Бъбречната екскреция на беклометазонов дипропионат и неговите метаболити е незначителна. Терминалният елиминационен полуживот е съответно 0,5 часа за беклометазонов дипропионат и 2,7 часа за беклометазон 17-монопропионат.

Пациенти с чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на беклометазонов дипропионат при пациенти с чернодробно увреждане не е проучена; въпреки това, тъй като беклометазонов дипропионат се подлага на много бърз метаболизъм чрез естеразни ензими, налични в интестиналната течност, серума, белите дробове и черния дроб, за да образува по-полярните продукти беклометазон 21-монопропионат, беклометазон 17-монопропионат и беклометазон, не се очаква чернодробното увреждане да променя фармакокинетиката и профила на безопасност на беклометазонов дипропионат.

Свързани с формотерол

Абсорбция и разпределение

След инхалация формотерол се абсорбира както от белите дробове, така и от стомашно-чревния тракт. Фракцията от инхалираната доза, която се поглъща след приложение с инхалатор с отмерени дози, може да е в диапазон от 60% до 90%. Най-малко 65% от погълнатата фракция се абсорбира от стомашно-чревния тракт. Пикови плазмени концентрации на непромененото активно вещество се получават в рамките на 0,5 до 1 час след перорално приложение. Свързването на формотерол с плазмените протеини е 61-64% с 34% свързване с албумина. Няма насищане на свързването в диапазона от концентрации, който се постига при терапевтични дози. Елиминационният полуживотът, определен след перорално приложение, е 2-3 часа. Абсорбцията на формотерол е линейна след инхалация на 12 до 96 микрограма формотерол.

Биотрансформация

Формотерол се метаболизира в голяма степен и основният път включва директна конюгация при фенолната хидроксилна група. Конюгатът с глюкуронова киселина е неактивен. Вторият основен път включва О-деметиране, последвано от конюгация при фенолната 2'-хидроксилна

група. Цитохром Р450 СYP2D6, СYP2C19 и СYP2C9 изоензимите участват в О-деметирането на формотерол. Изглежда основно се метаболизира в черният дроб. Формотерол не инхибира ензимите СYP450 в терапевтично прилаганите концентрации.

Елиминиране

Кумулативната екскреция с урината на формотерол след еднократна инхалация от инхалатор за сух прах се повишава линейно в дозовия диапазон от 12-96 микрограма. Средно 8% и 25% от дозата се екскретират съответно като непроменен и общ формотерол. Въз основа на плазмените концентрации, измерени след инхалация на единична доза от 120 микрограма от 12 здрави участници, средният терминален елиминационен полуживот е определен на 10 часа.

Енантиомерите (R,R) и (S,S) представляват съответно около 40% и 60% от непромененото активно вещество, екскретирано в урината. Относителната пропорция на двата енантиомера остава константа в проучвания дозов диапазон и няма данни за относително натрупване на единия енантиомер повече от другия след многократно прилагане. След перорално приложение (40 до 80 микрограма), 6% до 10% от дозата са възстановени в урината като непроменено активно вещество при здрави участници; до 8% от дозата се възстановява като глюкуронид. Общо 67% от пероралната доза на формотерол се екскретират в урината (главно като метаболити), а остатъкът - във фекалиите. Бъбречният клирънс на формотерол е 150 ml/min.

Пациенти с чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на формотерол не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане; въпреки това, тъй като формотерол се елиминира основно чрез чернодробен метаболизъм, при пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се очаква повишена експозиция.

Свързани с гликопирониум

Абсорбция и разпределение

Гликопирониум има четвъртична амониева структура, която ограничава преминаването му през биологични мембрани и води до бавна, вариабилна и непълна стомашно-чревна абсорбция. След инхалация на гликопирониум, белодробната бионаличност е 10,5% (при поглъщане на активен въглен), докато абсолютната бионаличност е 12,8% (без поглъщане на активен въглен), което потвърждава ограничената стомашно-чревна абсорбция и показва, че повече от 80% от системната експозиция на гликопирониум е от белодробна абсорбция. След многократно инхалиране на двукратно по-висока от дневните дози, вариращи от 12,5 до 50 микрограма, чрез инхалатор под налягане с отмерени дози при пациенти с ХОББ, гликопирониум показва линейна фармакокинетика с малко системно кумулиране в стационарно състояние (медиана на коефициента на натрупване 2,2-2,5).

Привидният обем на разпределение (V_z) на инхалирания гликопирониум е повишен в сравнение с интравенозна (i.v.) инфузия (6 420 l спрямо 323 l), което отразява по-бавното елиминиране след инхалация.

Биотрансформация

Метаболитният път на гликопирониум *in vitro* (чернодробни микрозомни и хепатоцити при хора, кучета, плъхове, мишки и зайци) е сходен между видовете, а основната метаболитна реакция е хидроксилирането на фениловите или циклопентиловите пръстени. Установено е, че СYP2D6 е единственият ензим, отговорен за метаболизма на гликопирониум.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на гликопирониум при здрави доброволци е около 6 часа след интравенозна инжекция, докато след инхалация при пациенти с ХОББ той е между 5 и 12 часа в стационарно състояние. След еднократна интравенозна инжекция на гликопирониум, 40% от дозата се екскретират в урината в рамките на 24 часа. При пациенти с ХОББ, получаващи многократно приложение на инхалаторен гликопирониум два пъти дневно, фракцията от екскретирания в урината доза варира от 13,0% до 14,5% в стационарно състояние. Средният бъбречен клирънс е сходен в тествания дозов диапазон и след еднократна и многократно инхалация (диапазон 281-396 ml/min).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Фармакологични проучвания за безопасност

При едно телеметрично проучване на инхалаторно приложение при кучета, сърдечносъдовата система е била основната прицелна система за остри ефекти на Trimbow (повишаване на сърдечната честота, понижаване на кръвното налягане, промени в ЕКГ при по-високи дози), ефекти, вероятно свързани предимно с бета2-адренергичното действие на формотерол и антиму斯卡риновото действие на гликопирониум. Няма данни за свръхадитивни ефекти на тройната комбинация в сравнение с отделните компоненти.

Токсичност при многократно прилагане

При проучвания с многократно инхалаторно приложение на Trimbow при плъхове и кучета с продължителност до 13 седмици, основните наблюдавани промени са били свързани с ефекти върху имунната система (вероятно поради системните кортикостероидни ефекти на беклометазонов дипропионат и неговия активен метаболит беклометазон-17-монопропионат) и върху сърдечносъдовата система (вероятно свързани с бета2-адренергичното действие на формотерол и на антиму斯卡риновото действие на гликопирониум). Токсикологичният профил на тройната комбинация отразява този на отделните активни компоненти без значимо увеличение на токсичността и без неочаквани находки.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Беклометазонов дипропионат/беклометазон-17-монопропионат се счита за отговорен за ефектите на репродуктивна токсичност при плъхове, като например намаляване на честотата на зачеване, индекса на фертилитета, показателите на ранното ембрионално развитие (имплантационна загуба), забавена осификация и повишена честота на висцерални вариации; докато токолитичните и антиму斯卡риновите ефекти, отдавани на бета2-адренергичното действие на формотерол и антиму斯卡риновото действие на гликопирониум, влияят върху бременни плъхове в късната гестационна фаза и/или в ранната фаза на лактацията, водещо до загуба на новородените.

Генотоксичност

Генотоксичността на Trimbow не е оценявана, обаче отделните активни компоненти нямат генотоксично действие при конвенционалния набор от тестове.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с Trimbow. При едно 104-седмично проучване за канцерогенност с инхалаторно приложение при плъхове и при едно 26-седмично проучване за канцерогенност с перорално приложение при трансгенни мишки Tg.rasH2, гликопирониев бромид не показва канцерогенен потенциал и публикуваните данни относно дългосрочните проучвания, проведени с беклометазонов дипропионат и формотеролов фумарат при плъхове, не показват клинично значим канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол, безводен

Хлороводородна киселина

Норфлуран (пропелент)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Опаковка под налягане с 60 впръсквания: 21 месеца

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 2 месеца при 25°C. След отпускане лекарственият продукт може да се съхранява най-много 2 месеца при температура до 25°C. Други периоди на използване и условия на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Опаковка под налягане със 120 и 180 впръсквания: 22 месеца

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 4 месеца при 25°C. След отпускане лекарственият продукт може да се съхранява най-много 4 месеца при температура до 25°C. Други периоди на използване и условия на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Преди отпускане:

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да не се излага на температури над 50°C.

Не пробивайте опаковката под налягане.

За условията за съхранение по време на употреба вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка под налягане (алуминий с покритие) с дозиращ вентил. Опаковката под налягане е поставена в полипропиленов инхалатор, който включва мундшук и дозов брояч (опаковка под налягане с 60 или 120 впръсквания) или дозов индикатор (опаковка под налягане със 180 впръсквания) и се доставя с полипропиленова капачка на мундшука.

Видове опаковки: 1 опаковка с 60, 120 или 180 впръсквания и групови опаковки от 2 или 3 опаковки със 120 впръсквания.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

За фармацевти:

Запишете датата на отпускане на пациента върху опаковката.

Инструкции за употреба

Подготовка на инхалатора

Преди да използва инхалатора за първи път, пациентът трябва да освободи едно впръскване във въздуха, за да се увери, че инхалаторът функционира добре (подготовка). Преди подготовката на опаковките под налягане с 60, 120 или 180 впръсквания, броячът/индикаторът трябва да отчита съответно 61, 121 или 180. След подготовката броячът/индикаторът трябва да отчита 60, 120 или 180.

Употреба на инхалатора

Пациентите трябва да са прави или седнали в изправено положение, когато правят инхалация с инхалатора си. Трябва да се следват стъпките по-долу. ВАЖНО: стъпки 2 до 5 не трябва да се изпълняват прекалено бързо:

1. Пациентите трябва да свалят предпазната капачка от мундшука и да проверят дали мундшукът е чист и няма прах и замърсявания или други чужди тела.
2. Пациентите трябва да издишат бавно и колкото е възможно по-пълно, за да изпразнят белите си дробове.
3. Пациентите трябва да държат инхалатора изправен вертикално и да поставят мундшука между зъбите си, без да го захапват. След това устните им трябва да се поставят около мундшука, а езикът да лежи под него без да се прегъва.
4. Същевременно пациентите трябва да вдишат бавно и дълбоко през устата, докато белите им дробове се изпълнят с въздух (това трябва да стане за около 4-5 секунди). Веднага след започване на вдишването, пациентите трябва силно да натиснат надолу горната част на опаковката под налягане, за да освободят едно впръскване.
5. След това пациентите трябва да задържат дъха си колкото е възможно по-дълго, после да извадят инхалатора от устата си и да издишат бавно. Те не трябва да издишват в инхалатора.
6. След това пациентите трябва да проверят дозовия брояч или дозовия индикатор, за да се уверят, че той се е преместил съответно.

За да вдишат второто впръскване, пациентите трябва да задържат инхалатора във вертикално положение за около 30 секунди и да повторят стъпки 2 до 6.

Ако след инхалацията се появи мъгла от инхалатора или от ъглите на устата, процедурата трябва да се повтори от стъпка 2.

След употреба пациентите трябва да затворят инхалатора с предпазителя на мундшука и да проверят дозовия брояч или дозовия индикатор.

След инхалиране пациентите трябва да изплакнат устата си или да направят гаргара с вода, без да я поглъщат, или да си измият зъбите (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кога трябва да се вземе нов инхалатор

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат нов инхалатор, когато дозовият брояч или индикатор показва числото 20. Те трябва да спрат да използват инхалатора, когато броячът или индикаторът показва 0, тъй като останалото количество от лекарството в изделието може да не е достатъчно за освобождаване на пълно впръскване.

Допълнителни инструкции за специални групи пациенти

За пациенти със слабост в ръцете може да е по-лесно да държат инхалатора с две ръце. Затова показалците трябва да се поставят върху горната част на опаковката под налягане, а двата палеца - в основата на инхалатора.

Пациентите, за които е трудно да синхронизират впръскването на аерозол с вдишването, могат да използват спейсъра AeroChamber Plus, правилно почистен, както е описано в съответната листовка. Те трябва да бъдат инструктирани от техния лекар или фармацевт за правилната употреба и поддръжка на инхалатора и спейсъра и техниката им трябва да се провери, за да се

осигури оптимално доставяне на инхалираното активно вещество до белите дробове. Това може да се постигне от пациентите, които използват AeroChamber Plus, с едно продължително бавно и дълбоко вдишване през спейсъра, без никакво забавяне между впръскването и инхалацията. Като алтернатива пациентите могат просто да вдишат и издишат (през устата) след впръскването, според инструкциите в листовката на спейсъра, за да получат активното вещество. Вижте точки 4.4 и 5.2.

Почистване

За редовно почистване на инхалатора пациентите трябва да свалят ежеседмично капачката от мундщука и да изтриват външната и вътрешната част на мундщука със суха кърпа. Те не трябва да изваждат опаковката под налягане от инхалатора и не трябва да използват вода или други течности за почистване на мундщука.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юли 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ДД месец ГГГГ г.}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu> и на уебсайта на {име на агенцията на държавата членка (линк)}.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Австрия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (САМО ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ И ГРУПОВА ОПАКОВКА: съдържа Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trimbow 87/5/9 микрограма разтвор под налягане за инхалация

беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка доставена доза съдържа 87 микрограма беклометазонов дипропионат, 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 9 микрограма гликопирониум.

Всяка отмерена доза (дозата, която излиза от вентила) съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: безводен етанол, хлороводородна киселина; пропелент: норфлуран

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтвор под налягане за инхалация

1 опаковка под налягане с **60** впръсквания

1 опаковка под налягане със **120** впръсквания

Групова опаковка: **240** впръсквания (2 опаковки под налягане със **120** впръсквания).

Групова опаковка: **360** впръсквания (3 опаковки под налягане със **120** впръсквания).

1 опаковка под налягане със **180** впръсквания.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Инхалаторно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Опаковка под налягане с 60 впръсквания:

След отпускане:

Да се съхранява при 25°C най-много 2 месеца.

Опаковка под налягане със 120 и 180 впръсквания:

След отпускане:

Да се съхранява при 25°C най-много 4 месеца.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Преди отпускане:

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да не се излага на температури по-високи от 50°C.

Да не се пробива опаковката под налягане.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Вторична картонена опаковка на групова опаковка

Запишете датата на отпускане върху всяка отделна опаковка.

Дата на отпускане:

дд/мм/гггг

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1208/001

EU/1/17/1208/002

EU/1/17/1208/003

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Trimbow 87/5/9 µg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (САМО ГРУПОВА ОПАКОВКА: не включва Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trimbow 87/5/9 микрограма разтвор под налягане за инхалация

беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка доставена доза съдържа 87 микрограма беклометазонов дипропионат, 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 9 микрограма гликопирониум.

Всяка отмерена доза (дозата, която излиза от вентила) съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: безводен етанол, хлороводородна киселина; пропелент: норфлуран

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтвор под налягане за инхалация

1 опаковка под налягане със **120** впръсквания.

Компонент на груповата опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Инхалаторно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След отпускане:

Да се съхранява при 25°C най-много 4 месеца.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Преди отпускане:

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да не се излага на температури по-високи от 50°C.

Да не се пробива опаковката под налягане.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Дата на отпускане:

дд/мм/гггг

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Trimbow 87/5/9 µg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

АЛУМИНИЕВА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Trimbow 87/5/9 микрограма
инхалация под налягане

беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониев

Инхалаторно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

60 впръсквания
120 впръсквания
180 впръсквания

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПЛАСТМАСОВ ИНХАЛАТОР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Trimbow 87/5/9 µg

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Trimbow 87 микрограма/5 микрограма/9 микрограма разтвор под налягане за инхалация
беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум
(beclometasone dipropionate/formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Trimbow и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Trimbow
3. Как да използвате Trimbow
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Trimbow
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Trimbow и за какво се използва

Trimbow е лекарство за подобряване на дишането, което съдържа трите активни вещества:

- беклометазонов дипропионат,
- формотеролов фумарат дихидрат и
- гликопирониум.

Беклометазонов дипропионат принадлежи към група лекарства, наречени кортикостероиди, които действат за намаляване отока и дразненето в белите Ви дробове.

Формотерол и гликопирониум са лекарства, наречени дългодействащи бронходилататори. Те действат по различни начини за отпускане на мускулите в дихателните пътища, като помагат за разширяването на дихателните пътища и Ви дават възможност да дишате по-леко.

Редовното лечение с тези три активни вещества помага за облекчаване и предотвратяване на симптоми като задух, хриптене и кашлица при възрастни пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). Trimbow може да намали обострянията (пристъпите) на симптомите на ХОББ. ХОББ е сериозно продължително заболяване, при което дихателните пътища се запушват и въздушните мехурчета в белите дробове се увреждат, което води до затруднено дишане.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Trimbow

Не използвайте Trimbow:

ако сте алергични към беклометазонов дипропионат, формотеролов фумарат дихидрат и гликопирониум или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки:

Trimbow се използва като поддържащо лечение на ХОББ. Не използвайте това лекарство за лечение на внезапен пристъп на задух или хриптене.

Ако дишането Ви се влоши:

Ако развие влошаващ се задух или хриптене (дишане със свиркащ звук), непосредствено след инхалирането на Вашето лекарство, спрете да използвате инхалатора с Trimbow и незабавно използвайте Вашия инхалатор с бързодействащо „облекчаващо“ лекарство. Трябва веднага да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще оцени симптомите Ви и ако е необходимо, може да започнете друго лечение.

Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

Ако ХОББ се влоши:

Ако симптомите Ви се влошат или трудно се контролират (например ако използвате отделен инхалатор с „облекчаващо“ лекарство по-често) или ако „облекчаващото“ лекарство не подобрява симптомите Ви, веднага посетете Вашия лекар. ХОББ може да се влошава и може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише друго лечение.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Trimbow:

- ако имате някакви сърдечни проблеми, например стенокардия (сърдечна болка, болка в гърдите), скорошен сърдечен удар (инфаркт на миокарда), сърдечна недостатъчност, стесняване на артериите около сърцето (коронарна болест на сърцето), заболяване на сърдечните клапи или каквито и да било други отклонения, свързани със сърцето, или ако имате заболяване, известно като хипертрофична обструктивна кардиомиопатия (известна и като ХОКМП - заболяване, при което сърдечният мускул е увреден);
- ако имате нарушения на сърдечния ритъм, като например неправилен пулс, ускорен пулс или сърцебиене, или ако са Ви казвали, че в електрокардиограмата Ви (ЕКГ) има отклонения;
- ако имате стесняване на артериите (известно като артериосклероза), ако имате високо кръвно налягане или ако имате аневризма (болестно издуване на стената на кръвоносен съд);
- ако имате хиперактивна щитовидната жлеза;
- ако имате ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия). Комбинацията на Trimbow с някои други лекарства за ХОББ или лекарства като диуретици (лекарства за отводняване на организма за лечение на сърдечно заболяване или високо кръвно налягане) може да причини рязко спадане на нивото на калий в кръвта. По тази причина Вашият лекар може да иска да измерва нивата на калий в кръвта Ви от време на време;
- ако имате някакво заболяване на черния дроб или бъбреците;
- ако имате диабет. Високите дози формотерол могат да повишат кръвната Ви захар и затова може да се наложи да правите допълнителни кръвни изследвания за проверяване на кръвната захар, когато започвате употребата на това лекарство, и от време на време в хода на лечението;
- ако имате тумор на надбъбречните жлези (известен като феохромоцитом);
- ако ще Ви бъде правена упойка. В зависимост от вида на упойката, може да се наложи да спрете да използвате Trimbow за най-малко 12 часа преди това;

- ако се лекувате или някога сте се лекували за туберкулоза (ТБ), или ако имате инфекция в гръдния кош;
- ако имате проблем с очите, наречен теснобъгълна глаукома;
- ако имате затруднено уриниране;
- ако имате инфекция на устата или гърлото.

Ако някое от горните важи за Вас, уведомете Вашия лекар, преди да използвате Trimbrow. Ако имате или сте имали каквито и да било медицински проблеми или алергии, или ако не сте сигурни дали можете да използвате Trimbrow, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате инхалатора.

Ако вече използвате Trimbrow

Ако използвате Trimbrow или високи дози други инхалаторни кортикостероиди за продължителни периоди от време и попаднете в стресова ситуация (напр. ако сте приети в болница след инцидент, имате сериозно нараняване или преди операция), може да имате по-голяма нужда от това лекарство. В подобна ситуация може да се наложи Вашият лекар да увеличи дозата на кортикостероидите, за да се справите със стреса и може да ги предпише под формата на таблетки или инжекции.

Свържете се с Вашия лекар, ако имате замъглено зрение или други зрителни смущения.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст до 18 години.

Други лекарства и Trimbrow

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, подобни на Trimbrow, използвани за белодробното Ви заболяване.

Някои лекарства може да увеличат ефекта на Trimbrow и Вашият лекар може да поиска да Ви проследява внимателно, ако приемате такива лекарства (включително някои лекарства при ХИВ: ритонавир, кобицистат).

Не използвайте това лекарство в комбинация с бета-блокери (използван за лечение на някои сърдечни проблеми като стенокардия или за понижаване на кръвното налягане), освен ако Вашият лекар не е избрал бета-блокери, който не повлиява дишането Ви. Бета-блокерите (включително бета-блокери под формата на капки за очи) могат да намалят ефектите на формотерол или да направят така, че той да не действа изобщо. От друга страна, използването на други лекарства, съдържащи бета₂-агонисти (които действат по същия начин като формотерол) може да усили ефектите на формотерол.

Употребата на Trimbrow заедно с:

- лекарства за лечение на
 - неправилен сърдечен ритъм (хинидин, дизопирамид, прокаинамид),
 - алергични реакции (антихистамини),
 - симптоми на депресия или умствени заболявания, като например инхибитори на моноаминооксидазата (например фенелзин и изокарбоксазид), трициклически антидепресанти (например амитриптилин и имипрамин) и фенотиазини
 може да доведат до някои промени в електрокардиограмата (ЕКГ, електрически запис на сърцето). Те може също така да повишат риска от нарушения на сърдечния ритъм (камерни аритмии).

- лекарства за лечение на болест на Паркинсон (леводопа), за лечение на хипоактивна щитовидна жлеза (левотироксин), лекарства, съдържащи окситоцин (причиняващ маточни контракции) и алкохол може да повишат вероятността за нежелани реакции на формотерол върху сърцето.
- инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори), включително лекарства с подобни свойства като фуразолидон и прокарбазин, използвани за лечение на умствени нарушения, може да доведат до повишаване на кръвното налягане.
- лекарства за лечение на сърдечно заболяване (дигоксин) може да причини спадане на нивото на калий в кръвта Ви. Това може да повиши вероятността за нарушен сърдечен ритъм.
- други лекарства за лечение на ХОББ (теофилин, аминофилин или кортикостероиди) и диуретици също може да причинят спадане на нивото на калий.
- някои анестетици може да повишат риска от нарушен сърдечен ритъм.
- Дисулфирам - лекарство, използвано при лечение на хора с алкохолизъм, или метронидазол - антибиотик за лечение на инфекции в организма, може да причинят нежелани реакции (напр. гадене, повръщане, болка в стомаха) вследствие на малкото количество алкохол в Trimbow.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Трябва да използвате Trimbow по време на бременност, само ако Вашият лекар Ви е посъветвал да го направите. За предпочитане е да се избягва употребата на Trimbow по време на раждане поради потискащите ефекти на формотерол върху маточните контракции. Не трябва да използвате Trimbow в периода на кърмене. Вие и Вашият лекар трябва да вземете решение дали да преустановите кърменето или да преустановите/не приложите терапията с Trimbow, като се вземат предвид ползата от кърменето за Вашето дете и ползата от терапията за Вас.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Trimbow да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Trimbow

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни

Препоръчителната доза е две впръсквания сутрин и две впръсквания вечер.

Ако смятате, че лекарството не е много ефективно, говорете с Вашия лекар. Ако преди сте използвали друг инхалатор, съдържащ беклометазонов дипропионат, помолете Вашия лекар за съвет, тъй като ефективната доза беклометазонов дипропионат в Trimbow за лечение на ХОББ може да е по-ниска от тази при някои други инхалатори.

Път на въвеждане

Trimbow е предназначен за инхалаторно приложение.

Трябва да инхалирате лекарството през устата и така лекарството отива директно в белите Ви дробове.

Това лекарство е поставено в опаковка под налягане в пластмасов инхалатор с мундшук.

Trimbow се предлага в три вида опаковки:

- опаковка, осигуряваща 60 впръсквания
- опаковка, осигуряваща 120 впръсквания
- опаковка, осигуряваща 180 впръсквания.

Ако Ви е предписана опаковка, осигуряваща 60 впръсквания или 120 впръсквания

На задната част на инхалатора има брояч, който показва колко дози остават. Всеки път, когато натиснете опаковката под налягане, се освобождава впръскване от лекарството и броячът отчита един брой по-малко. Постарайте се да не изпускате инхалатора, тъй като това може да доведе до отброяване от брояча.

Ако Ви е предписана опаковка, осигуряваща 180 впръсквания

На задната част на инхалатора има индикатор, който показва колко дози остават. Всеки път, когато натиснете опаковката под налягане, се освобождава впръскване от лекарството и дозовият индикатор се завърта в малка степен. Броят на оставащите впръсквания се показва на интервали от 20. Постарайте се да не изпускате инхалатора, тъй като това може да доведе до отброяване от дозовия индикатор.

Тестване на инхалатора

Преди да използвате инхалатора за първи път, трябва да го тествате по следния начин, за да се уверите, че работи добре.

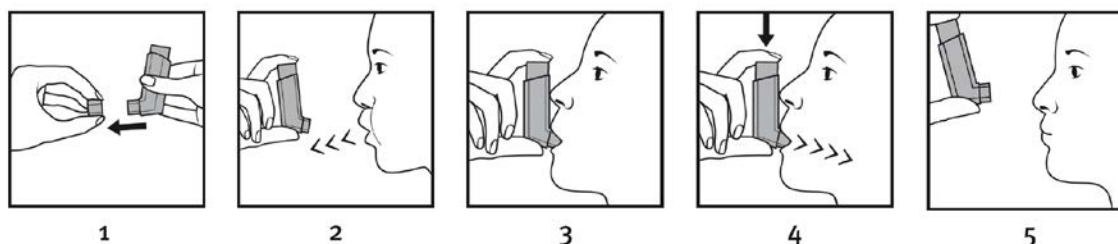
1. В зависимост от размера на опаковката, която Ви е предписана, проверете дали дозовият брояч отчита 61 или 121, или дозовият индикатор отчита 180.
2. Свалете предпазната капачка от мундшука.
3. Дръжте инхалатора изправен, с мундшука отдолу.
4. Насочете мундшука встрани от себе си и силно натиснете опаковката под налягане, за да освободите едно впръскване.
5. Проверете дозовия брояч или дозовия индикатор. Ако тествате инхалатора си за първи път, броячът трябва да отчита:



Как да използвате Вашия инхалатор

Стойте изправени или седнали в изправено положение, когато правите инхалация.

ВАЖНО: Не изпълнявайте стъпки 2 до 5 прекалено бързо.



1. Свалете предпазната капачка от мундшука и проверете дали мундшукът е чист и няма прах и замърсявания.
2. Издишайте бавно и колкото е възможно по-пълно, за да изпразните белите си дробове.
3. Дръжте инхалатора изправен с мундшука надолу и поставете мундшука между зъбите си, без да го захапвате. След това поставете устните си около мундшука, а езикът да лежи под него без да се прегъва.
4. Вдишайте бавно и дълбоко през устата си, за да изпълните белите си дробове с въздух (това трябва да стане за около 4-5 секунди). Веднага след започване на вдишването, силно натиснете надолу горната част на опаковката под налягане, за да освободите едно впръскване.
5. Задръжте дъха си колкото е възможно по-дълго и накрая извадете инхалатора от устата си и издишайте бавно. Не издишвайте в инхалатора.
6. Проверете дали дозовият брояч (60/120 впръсквания) е отброил с едно по-малко или дозовият индикатор (180 впръсквания) се е завъртял леко.

За второто впръскване, задръжте инхалатора в изправено положение за около минута, след това повторете стъпки 2 до 5.

Ако виждате „мъгла“ да излиза от горната част на инхалатора или от ъглите на устата Ви, това означава, че Trimbow няма да попадне в белите Ви дробове както трябва. Направете още едно впръскване, като следвате инструкциите, започвайки отново от стъпка 2.

След употреба поставете предпазната капачка.

За да се предпазите от гъбична инфекция в устата и гърлото, изплаквайте устата си или правете гаргара с вода, без да я поглъщате, или си измивайте зъбите след всяко използване на Вашия инхалатор.

Кога трябва да се вземе нов инхалатор

Трябва да вземете нов инхалатор, когато дозовият брояч или индикатор показва числото 20. Спрете да използвате инхалатора, когато броячът или индикаторът показва 0, тъй като оставащото в инхалатора лекарство може да не е достатъчно за пълно впръскване.

Ако имате слаб захват на ръката, може да е по-лесно да държите инхалатора с две ръце: дръжте горната част на инхалатора с двата си показалеца и долната му част - с двата палеца.

Ако Ви е трудно да използвате инхалатора, докато започвате да вдишвате, можете да използвате спейсър AeroChamber Plus. Попитайте Вашия лекар или фармацевт за това изделие. Важно е да прочетете листовката, която се предоставя със спейсър AeroChamber Plus, и внимателно да следвате инструкциите за това как да използвате спейсър AeroChamber Plus и как да го почиствате.

Почистване на инхалатора Trimbow

Трябва да почиствате инхалатора си веднъж седмично.

1. Не изваждайте опаковката под налягане от инхалатора и не използвайте вода или други течности за почистването му.
2. Свалете предпазната капачка от мундшука, като я изтеглите от инхалатора.
3. Изтрийте вътрешната и външната част на мундшука и инхалатора с чиста, суха кърпа или салфетка.
4. Върнете капачката на мундшука.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Trimbow

Важно е да приемате дозата си както Ви е казал Вашият лекар. Не превишавайте предписаната Ви доза, без да говорите с Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Trimbow, може да възникнат нежелани реакции, както е описано в точка 4.

Информирайте Вашия лекар, ако сте използвали повече от необходимата доза Trimbow и ако имате някой от тези симптоми. Възможно е Вашият лекар да иска да направи някои кръвни изследвания.

Информирайте Вашия лекар, ако развиете някой от тези симптоми.

Ако сте пропуснали да използвате Trimbow

Използвайте го веднага щом си спомните. Ако почти е време за следващата Ви доза, не приемайте дозата, която сте пропуснали, а просто приемете следващата доза в правилното време. Не удвоявайте дозата.

Ако сте спрели употребата на Trimbow

Важно е да използвате Trimbow всеки ден. Не спирайте да използвате Trimbow и не намалявайте дозата, дори ако се чувствате по-добре или нямате симптоми. Ако искате да го направите, уведомете Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Има риск от влошаване на задуха и хриптенето веднага след употребата на Trimbow и това е известно като парадоксален бронхоспазм (може да засегне до 1 на 1 000 души). Ако това се случи, трябва да спрете да използвате Trimbow и незабавно да използвате своя инхалатор с бързодействащото „облекчаващо“ лекарство за лечение на задуха и хриптенето. Трябва веднага да се свържете с Вашия лекар.

Информирайте веднага Вашия лекар,

- ако имате някакви алергични реакции, като например кожни алергии, уртикария, сърбеж по кожата, кожен обрив (може да засегне до 1 на 100 души), зачервяване на кожата, подуване на кожата или лигавиците, по-специално на очите, лицето, устните и гърлото (може да засегне до 1 на 1 000 души).
- ако имате болка или дискомфорт в очите, временно замъгляване на зрението, зрителни „ореоли“ или цветни образи във връзка със зачервяване на очите. Това може да са признаци на остър пристъп на тесногълна глаукома (може да засегне до 1 на 10 000 души).

Информирайте Вашия лекар, ако имате някое от следните, докато използвате Trimbow, тъй като те може да са симптоми на белодробна инфекция (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повишена температура или втрисане
- повишено образуване на храчки, промяна в цвета на храчките
- засилена кашлица или затруднено дишане.

Възможните нежелани реакции са изброени по-долу според тяхната честота.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- възпалено гърло
- хрема или запушен нос и кихане
- гъбични инфекции в устата. Изплакването на устата или правенето на гаргара с вода и миенето на зъбите веднага след инхалацията може да помогне за предотвратяването на тези нежелани реакции.
- дрезгавост на гласа

- главоболие
- инфекция на пикочните пътища.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- грип
- възпаление на синусите
- сърбеж, хрема или запушване на носа
- гъбични инфекции на гърлото или на хранопровода (езофагус)
- гъбични инфекции на влагалището
- неспокойствие
- треперене
- замаяност
- необичаен или отслабен вкус
- изтръпване
- възпаление на ухото
- неправилен сърдечен ритъм
- промени в електрокардиограмата (електрически запис на сърцето)
- необичайно бърз сърдечен ритъм и нарушения на сърдечния ритъм
- палпитации (сърцебиене)
- зачервяване на лицето
- повишен кръвоток към някои тъкани в тялото
- кашлица и продуктивна кашлица
- дразнене на гърлото
- кръвене от носа
- сухота в устата
- диария
- затруднено преглъщане
- гадене
- лошо храносмилане
- стомашен дискомфорт след хранене
- усещане за парене по устните
- зъбен кариес
- кожен обрив, уртикария, сърбеж по кожата
- възпаление на лигавицата на устата със или без язви
- повишено изпотяване
- мускулни крампи и болка в мускулите
- болка в ръцете или краката
- болка в мускулите, костите или ставите в областта на гръдния кош
- уморяемост
- повишение на кръвното налягане
- спадане на нивото на някои съставки на кръвта: на определени бели кръвни клетки, наречени гранулоцити, на калий или на кортизол
- повишение на нивото на някои съставки на кръвта: глюкоза, С-реактивен протеин, брой на тромбоцитите, инсулин, свободни мастни киселини или кетони.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- гъбични инфекции в гръдния кош
- намален апетит
- нарушения на съня (твърде малко или твърде дълъг сън)
- остра болка в гръдния кош
- усещане за прескачане на сърцето, необичайно бавен сърдечен ритъм
- изтичане на кръв от кръвоносен съд в тъканите около него
- понижаване на кръвното налягане
- слабост
- болка в задната част на устата и гърлото
- възпаление и зачервяване на гърлото
- сухота в гърлото
- болезнено и често уриниране
- затруднение и болка при уриниране
- възпаление на бъбреците.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

- ниско ниво на определени кръвни клетки, наречени тромбоцити
- усещане за задух или недостиг на въздух
- подуване на ръцете и краката
- забавяне на растежа при деца и юноши.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- замъглено зрение

Използването на инхалаторни кортикостероиди с висока доза за продължително време може в много редки случаи да причини ефекти върху организма:

- проблеми с функционирането на надбъбречните жлези (адренална супресия)
- намаляване на костната минерална плътност (изтъняване на костите)
- помътняване на лещите на очите (катаракта).

Trimbow не съдържа висока доза инхалаторен кортикостероид, но Вашият лекар може да иска от време на време да измерва нивата на кортизол в кръвта Ви.

Следните нежелани реакции също могат да възникнат при висока доза инхалаторни кортикостероиди за продължително време, но честотата е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата) към момента:

- депресия
- тревожност, нервност, превъзбуда или раздразнение.

Тези събития е по-вероятно да възникнат при деца.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Trimbow

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP” и “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди отпускане:

Да се съхранява в хладилник(2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да не се излага на температури над 50°C.

Не пробивайте опаковката под налягане.

Опаковка под налягане с 60 впръсквания:

След отпускане, инхалаторът може да се съхранява при температура 25°C най-много 2 месеца.

Опаковка под налягане със 120 и 180 впръсквания:

След отпускане, инхалаторът може да се съхранява при температура 25°C най-много 4 месеца.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Trimbow

Активните вещества са: беклометазонов дипропионат, формотеролов фумарат дихидрат и гликопирониум.

Всяка доставена доза (дозата, която излиза от мундшука) съдържа 87 микрограма беклометазонов дипропионат, 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 9 микрограма гликопирониум (като 11 микрограма гликопирониев бромид).

Всяка отмерена доза (дозата, която излиза от вентила) съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум (като 12,5 микрограма гликопирониев бромид).

Другите съставки са: безводен етанол, хлороводородна киселина, пропелент: норфлуран.

Как изглежда Trimbow и какво съдържа опаковката

Trimbow е разтвор под налягане за инхалация.

Trimbow се предлага в опаковка под налягане (алуминий с покритие), с дозиращ вентил.

Опаковката под налягане е поставена в пластмасов инхалатор. Той включва мундшук, снабден с пластмасова предпазна капачка, и дозов брояч (опаковки с 60 и 120 впръсквания) или дозов индикатор (опаковки със 180 впръсквания).

Всяка опаковка съдържа една опаковка под налягане, осигуряваща 60 впръсквания, 120 впръсквания или 180 впръсквания. Освен това има групови опаковки, съдържащи 2 или 3 опаковки под налягане със 120 впръсквания.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

Производители

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Италия

Chiesi SAS

Rue Faraday

ZA des Gailletrous

41260 La Chaussée Saint Victor

Франция

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16

1010 Wien

Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kindom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.