

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimbow, 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dostarczona dawka (rozpylenie opuszczające ustnik) zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Trimbow zawiera 8,856 mg etanolu na rozpylenie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór (aerozol inhalacyjny).

Roztwór bezbarwny do żółtawego.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### POChP

Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (wpływ na kontrolę objawów i zapobieganie zaostrzeniom, patrz punkt 5.1).

#### Astma

Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i średnich dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Zalecana dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Pacjentom należy zalecić, aby przyjmowali produkt leczniczy Trimbow codziennie, nawet w przypadku braku objawów.

Jeśli w okresie między dawkami wystąpią objawy, należy zastosować leczenie wziewnym, krótko działającym agonistą receptorów beta-2 w celu natychmiastowego złagodzenia objawów.

#### Astma

Wybierając moc dawki początkowej produktu leczniczego Trimbow (87/5/9 mikrogramów lub 172/5/9 mikrogramów), należy wziąć pod uwagę nasilenie choroby u pacjenta, uprzednio stosowane leczenie astmy, w tym dawkę kortykosteroidów wziewnych, jak również aktualną kontrolę objawów astmy oraz ryzyko zaostrzenia w przyszłości.

#### Stopniowe zmniejszanie dawki

Lekarz powinien regularnie ponownie oceniać stan pacjentów, aby zapewnić, że stosowane u nich dawki beklometazonu/formoterolu/glikopironium pozostają optymalne i są zmieniane wyłącznie na podstawie zalecenia lekarza. Dawki należy zmniejszyć do najmniejszych dawek, które zapewniają utrzymanie skutecznej kontroli objawów astmy.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek można stosować produkt leczniczy Trimbow w zalecanej dawce. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, stosowanie należy rozważyć tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Brak istotnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

#### POChP

Stosowanie produktu leczniczego Trimbow u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

#### Astma

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Trimbow u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Do podawania wziewnego.

W celu zapewnienia właściwego podania produktu leczniczego lekarz lub inna osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna pokazać pacjentowi, jak prawidłowo korzystać z inhalatora, oraz regularnie sprawdzać prawidłowość techniki inhalacji wykonywanej przez pacjenta (patrz „Instrukcja użycia” poniżej). Należy zalecić pacjentowi, aby uważnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał zawartej tam instrukcji stosowania.

Produkt leczniczy jest wyposażony w licznik lub wskaźnik znajdujący się w tylnej części inhalatora, pokazujący liczbę pozostałych rozpyleń. W przypadku pojemników ciśnieniowych zawierających 60 i 120 rozpyleń, każdorazowe naciśnięcie pojemnika przez pacjenta powoduje rozpylenie roztworu, a licznik pokazuje o jedno rozpylenie mniej.

W przypadku pojemnika ciśnieniowego zawierającego 180 rozpyleń, każdorazowe naciśnięcie pojemnika ciśnieniowego przez pacjenta powoduje rozpylenie roztworu, a wskaźnik nieznacznie się obraca; liczba pozostałych rozpyleń jest wskazywana w odstępach co 20.

Należy poinformować pacjentów, aby nie upuszczali inhalatora, ponieważ może to spowodować o jedno odliczeniemniej.

### Instrukcja użycia

#### *Przygotowanie inhalatora*

Przed pierwszym użyciem inhalatora pacjent powinien uwolnić jedno rozpylenie w powietrze w celu upewnienia się, że inhalator działa prawidłowo (przygotowanie). Przed przygotowaniem pojemników ciśnieniowych, zawierających 60, 120 lub 180 rozpyleń, licznik/wskaźnik powinien wskazywać odpowiednio 61, 121 lub 180. Po przygotowaniu licznik/wskaźnik powinien wskazywać 60, 120 lub 180.

#### *Użycie inhalatora*

Podczas wdychania z inhalatora pacjenci powinni stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją.

WAŻNE: punktów od 2 do 5 nie należy wykonywać zbyt szybko.

1. Pacjenci powinni zdjąć osłonę ochronną z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu oraz wszelkich zanieczyszczeń.
2. Pacjenci powinni wykonać powolny wydech tak głęboki, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, w celu opróżnienia płuc.
3. Pacjenci powinni trzymać inhalator pionowo, do dołu ustnikiem, który należy umieścić między zębami, nie gryząc go. Następnie należy objąć ustnik wargami, przy czym język powinien leżeć płasko pod ustnikiem.
4. Jednocześnie pacjenci powinni wykonać powolny i głęboki wdech przez usta, aż płuca będą wypełnione powietrzem (co powinno zająć około 4 – 5 sekund). Bezpośrednio po rozpoczęciu wdechu pacjenci powinni mocno nacisnąć na górną część pojemnika ciśnieniowego w celu uwolnienia jednego rozpylenia.
5. Następnie pacjenci powinni wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, po czym wyjąć inhalator z ust i powoli wykonać wydech. Nie należy wydychać powietrza do inhalatora.
6. Następnie pacjenci powinni sprawdzić licznik dawek lub wskaźnik dawek, aby upewnić się, że przemieścił się odpowiednio.

Aby przyjąć drugą inhalację, pacjenci powinni trzymać inhalator w pozycji pionowej przez około 30 sekund i powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 6.

Jeśli po inhalacji pojawi się mgiełka wydostająca się z inhalatora lub z boków ust, należy powtórzyć procedurę od punktu 2.

Po użyciu inhalatora pacjenci powinni zamknąć ustnik osłoną ochronną i sprawdzić licznik lub wskaźnik dawek.

Po inhalacji pacjenci powinni wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby szczoteczką (patrz również punkt 4.4).

#### *Kiedy uzyskać nowy inhalator*

Należy poinformować pacjentów, że uzyskanie nowego inhalatora jest konieczne, gdy licznik lub wskaźnik dawek wskazuje liczbę 20. Należy przestać używać inhalatora, gdy licznik lub wskaźnik wskaże 0, ponieważ ilość leku pozostała w urządzeniu może nie wystarczyć, aby uwolnić pełne rozpylenie.

#### *Dodatkowe instrukcje dla szczególnych grup pacjentów*

Jeśli pacjenci mają słabe ręce, może im być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach. Dlatego palce wskazujące należy umieścić na górnej części pojemnika ciśnieniowego, a obydwa kciuki na podstawie inhalatora.

Jeśli pacjentom jest trudno zsynchronizować inhalację aerozolu z wdechem, mogą korzystać z komory inhalacyjnej AeroChamber Plus, wyczyszczonej prawidłowo zgodnie z instrukcją użycia zamieszczoną w odpowiedniej ulotce. Lekarz lub farmaceuta powinien poinformować pacjentów o prawidłowym użyciu i pielęgnacji inhalatora i komory inhalacyjnej, a także sprawdzić technikę użycia, w celu zapewnienia optymalnego dostarczania wziewnej substancji czynnej do płuc. Pacjenci stosujący komorę AeroChamber Plus mogą to uzyskać wykonując jeden ciągły, powolny i głęboki wdech przez komorę inhalacyjną, bez żadnego opóźnienia między rozpyleniem a inhalacją. Alternatywnie, w celu przyjęcia produktu leczniczego pacjenci mogą po rozpyleniu z inhalatora do komory po prostu wdychać i wydychać (przez usta), zgodnie z instrukcją zamieszczoną w ulotce komory inhalacyjnej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Stosowanie z komorą inhalacyjną

Z danych farmakokinetycznych dotyczących pojedynczej dawki (patrz punkt 5.2) wynika, że w porównaniu z rutynowym zastosowaniem bez komory inhalacyjnej, podczas stosowania produktu leczniczego Trimbrow z komorą inhalacyjną AeroChamber Plus zwiększa się całkowity wpływ glikopironium na organizm ( $AUC_{0-t}$ ). Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z długotrwałych badań klinicznych nie wzbudzają jednak żadnych istotnych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1).

#### *Czyszczenie*

W ramach regularnego czyszczenia inhalatora pacjenci powinni co tydzień zdjąć osłonę z ustnika i wytrzeć zewnętrzną i wewnętrzną stronę ustnika suchą ściereczką. Nie należy wyjmować pojemnika ciśnieniowego z dozownika ani używać do czyszczenia ustnika wody lub innych płynów.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nie stosować w stanach ostrych.

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w leczeniu ostrego zaostrzenia choroby (tzn. w terapii ratunkowej).

#### Nadwrażliwość

Po podaniu zgłaszano natychmiastowe reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na reakcje alergiczne, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy (w tym trudności w oddychaniu lub połykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna, należy natychmiast przerwać leczenie i rozpocząć leczenie alternatywne.

#### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Paradoksalny skurcz oskrzeli może objawiać się natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i duszności po podaniu dawki. Taki stan należy niezwłocznie leczyć za pomocą szybko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela (lek doraźny). Należy natychmiast przerwać leczenie, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, rozpocząć leczenie alternatywne.

## Nasilanie się choroby

Zaleca się nie przerywać nagle leczenia. Jeśli pacjenci uważają, że leczenie jest nieskuteczne, powinni kontynuować leczenie i zwrócić się do lekarza o poradę. Zwiększenie częstości stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na nasilenie choroby podstawowej i konieczna jest ponowna ocena sposobu leczenia. Nagłe lub postępujące nasilenie objawów może zagrażać życiu, dlatego pacjent powinien pilnie zostać zbadany przez lekarza.

## Wpływ na układ krążenia

Ze względu na zawartość długo działających agonistów receptorów beta-2 i długo działających antagonistów receptorów muskarynowych należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trimbrow u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, zwłaszcza z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią [przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca, w tym migotanie przedsionków], idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, ciężką chorobą serca (zwłaszcza ostrym zawałem mięśnia sercowego, chorobą niedokrwienną serca, zastoinową niewydolnością serca), okluzyjnymi chorobami naczyniowymi (zwłaszcza miażdżycą tętnic), nadciśnieniem tętniczym i tętniakami.

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc > 450 milisekund u mężczyzn lub > 470 milisekund u kobiet), wrodzonym lub wywołanym przez produkty lecznicze. Pacjenci z rozpoznaniem powyższych chorób układu krążenia zostali wykluczeni z badań klinicznych nad produktem leczniczym Trimbrow. Z ograniczonych danych dotyczących pacjentów z astmą ze współistniejącymi chorobami układu krążenia lub czynnikami ryzyka wynika, że u tego typu pacjentów również istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zakażenia grzybicze lub dysfonia (patrz punkt 4.8).

Jeśli planuje się znieczulenie za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu leczniczego Trimbrow przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Należy ponadto zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i nieleczoną hipokaliemią.

## Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększaniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice w obrębie grupy między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

## Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas wziewnego przyjmowania każdego z kortykosteroidów, szczególnie przepisywanych w dużych dawkach do stosowania przez długi okres. Dawka dobową produktu leczniczego Trimbrow odpowiada średniej dawce kortykosteroidu

podawanego wziewnie; ponadto wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego przyjmowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, objawy odpowiadające zespołowi Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości i – rzadziej – szereg działań związanych z psychiką lub zachowaniem, w tym nadaktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci). Z tego względu ważne jest regularne badanie pacjenta i zmniejszenie dawki kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki, która zapewnia utrzymanie skutecznej kontroli astmy (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Trimbrow należy podawać ostrożnie pacjentom z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc i u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi dróg oddechowych.

### Hipokaliemia

Leczenie agonistą receptorów beta-2 może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Może się to przyczynić do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu krążenia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ciężką chorobą, ponieważ działanie to może się nasilać pod wpływem niedotlenienia. Hipokaliemia może się również nasilić wskutek jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych mogących powodować hipokaliemię, takich jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5).

Zaleca się również zachowanie ostrożności, jeśli pacjenci stosują doraźnie kilka leków rozszerzających oskrzela. Zaleca się, by w takich sytuacjach kontrolować stężenie potasu w surowicy.

### Hiperglikemia

Wdychanie formoterolu może powodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z cukrzycą należy kontrolować stężenie glukozy we krwi zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

### Działanie przeciwcholinergiczne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania glikopironium u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu. Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności niezwłocznego przerwania leczenia i skontaktowania się z lekarzem, jeśli jakiegokolwiek z tych objawów podmiotowych i przedmiotowych wystąpią.

Ponadto, z powodu działania przeciwcholinergicznego glikopironium nie zaleca się jednoczesnego długotrwałego podawania z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwcholinergiczne (patrz punkt 4.5).

### Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, produkt leczniczy Trimbrow należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 5.2). Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

### Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Trimbrow należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 5.2). Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

### Zapobieganie zakażeniom jamy ustnej i gardła

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia drożdżycy jamy ustnej i gardła, pacjentom należy zalecić wypłukanie jamy ustnej i gardła wodą, bez jej połknięcia, lub umycie zębów szczoteczką po inhalacji zalecanej dawki.

### Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

### Stopniowe zmniejszanie dawki

Lekarz powinien regularnie ponownie oceniać stan pacjentów, aby zapewnić, że stosowane u nich dawki beklometazonu/formoterolu/glikopirionium pozostają optymalne i są zmieniane wyłącznie na podstawie zalecenia lekarza. Dawki należy zmniejszyć do najmniejszych dawek, które zapewniają utrzymanie skutecznej kontroli objawów astmy.

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 8,856 mg etanolu na rozpylenie, co jest równoważne 17,712 mg na dawkę składającą się z dwóch rozpyleń. Teoretycznie jest możliwe wystąpienie interakcji u szczególnie wrażliwych pacjentów przyjmujących disulfiram lub metronidazol.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ glikopirionium jest eliminowane głównie przez nerki, możliwa jest interakcja z produktami leczniczymi wpływającymi na mechanizmy wydalania nerkowego (patrz punkt 5.2). Skutkiem wpływu hamowania transportu kationów organicznych w nerkach (po podaniu cymetydyny jako doświadczalnego inhibitora nośników OCT2 i MATE1) na podatność na wziewnie podawane glikopirionium było, spowodowane jednoczesnym podawaniem cymetydyny, ograniczone zwiększenie całkowitego wpływu na organizm ( $AUC_{0-t}$ ) o 16% oraz niewielkie zmniejszenie klirensu nerkowego o 20%.

Metabolizm beklometazonu w mniejszym stopniu zależy od CYP3A niż w przypadku innych kortykosteroidów i interakcje są raczej mało prawdopodobne, jednak nie można wykluczyć wystąpienia działań ogólnoustrojowych po jednoczesnym stosowaniu silnie działających inhibitorów CYP3A (np. rytonawir, kobicystat). Z tego względu zaleca się ostrożność i właściwe monitorowanie podczas stosowania tych produktów leczniczych.

### Interakcje farmakodynamiczne

#### *Związane z formoterolem*

U pacjentów stosujących formoterol wziewnie należy unikać podawania niekardioselektywnych leków beta-adrenolitycznych (w tym w postaci kropli do oczu). Jeśli z ważnych powodów są one podawane, działanie formoterolu zmniejszy się lub zaniknie.

Podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami beta-adrenergicznymi może następować sumowanie się działania; należy więc zachować ostrożność podczas przepisywania formoterolu do stosowania jednocześnie z innymi lekami beta-adrenergicznymi.



Jednoczesne leczenie chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, lekami przeciwhistaminowymi, inhibitorami monoaminooksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub fenotiazynami może wydłużyć odstęp QT i zwiększyć ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca. Ponadto L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na leki beta-2-sympatykomimetyczne.

Jednoczesne leczenie inhibitorami monoaminooksydazy lub produktami leczniczymi o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze.

Ryzyko zaburzeń rytmu serca zwiększa się u pacjentów poddawanych jednocześnie znieczuleniu za pomocą halogenowych węglowodorów.

Jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi może nasilać działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta-2 (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększyć skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

#### *Związane z glikopironium*

Nie badano jednoczesnego długotrwałego podawania produktu leczniczego Trimbow z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwocholinergiczne i dlatego takie stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak doświadczenia lub dowodów dotyczących kwestii bezpieczeństwa stosowania gazu nośnego norfluranu (HFA134a) w okresie ciąży lub laktacji u ludzi. Badania nad wpływem HFA134a na reprodukcję i rozwój zarodka i płodu u zwierząt nie wykazały jednak istotnych klinicznie działań niepożądanych.

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Trimbow u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że glikokortykosteroidy wywołują skutki we wczesnej fazie ciąży, natomiast beta-2-sympatykomimetyki, takie jak formoterol, mają działania tokolityczne. Dlatego, w celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu Trimbow w okresie ciąży i podczas porodu.

Produkt leczniczy Trimbow należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla pacjentki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Należy obserwować, czy u niemowląt i noworodków, których matki otrzymywały znaczące dawki, nie występują objawy hamowania czynności nadnerczy.

### Karmienie piersią

Brak istotnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow podczas karmienia piersią u ludzi.

Glikokortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego. Można założyć, że beklometazonu dipropionian i jego metabolity również przenikają do mleka ludzkiego.

Nie wiadomo, czy formoterol lub glikopironium (w tym ich metabolity) przenikają do mleka ludzkiego, ale wykryto je w mleku karmiących zwierząt. Leki przeciwocholinergiczne, takie jak glikopironium, mogą hamować laktację.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Trimbow, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

## Płodność

Nie przeprowadzono swoistych badań nad produktem leczniczym Trimbow, dotyczących bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do płodności u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zaburzenie płodności (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Trimbow nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z POChP lub astmą są odpowiednio: dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), zwykle związane z podawaniem wziewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,4% i 0,2%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, i suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%), co jest typowym działaniem przeciwcholinergicznym.

U pacjentów z astmą działania niepożądane zwykle występują w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i występują rzadziej po długotrwałym stosowaniu (po 6 miesiącach leczenia).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z beklometazonu dipropionianem, formoterolem i glikopironium, które występowały podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, jak również działania niepożądane poszczególnych składników wprowadzonych do obrotu, wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest zdefiniowana w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, zakażenie dróg moczowych <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej nosa i gardła <sup>1</sup>	Często
	Grypa <sup>1</sup> , zakażenie grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku, grzybicze zapalenie (jamy ustnej i) gardła, zapalenie zatok przynosowych <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej nosa <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit <sup>1</sup> , kandydoza sromu i pochwy <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Zakażenie (grzybicze) dolnych dróg oddechowych	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Małopłytkowość <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hiperglikemia	Niezbyt często
	Zmniejszenie łaknienia	Rzadko

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zaburzenia psychiczne	Niepokój <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Nadmierna aktywność psychoruchowa <sup>1</sup> , zaburzenia snu <sup>1</sup> , lęk, depresja <sup>1</sup> , agresja <sup>1</sup> , zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci) <sup>1</sup>	Częstość nieznana
	Bezsenna	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku <sup>1</sup> , niedoczulica <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Hipersomnia	Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie <sup>1</sup> (patrz także punkt 4.4)	Częstość nieznana
	Jaskra <sup>1</sup> , zaćma <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie błony śluzowej <sup>1</sup>	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, częstoskurcz, tachyarytmia <sup>1</sup> , kołatanie serca	Niezbyt często
	Dławica piersiowa (stabilna <sup>1</sup> i niestabilna), dodatkowe pobudzenia (komorowe <sup>1</sup> i nadkomorowe), rytm węzłowy, bradykardia zatokowa	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie <sup>1</sup> , uderzenie gorąca <sup>1</sup> , nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często
	Wynaczynienie krwi	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Często
	Stan astmatyczny <sup>1</sup> , kaszel, kaszel z odkrztuszaniem <sup>1</sup> , podrażnienie gardła, krwawienie z nosa <sup>1</sup> , zaczerwienienie gardła	Niezbyt często
	Paradoksalny skurcz oskrzeli <sup>1</sup> , zaostrzenie astmy, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, suchość w gardle	Rzadko
	Duszność <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka <sup>1</sup> , suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia połykania <sup>1</sup> , nudności, niestrawność <sup>1</sup> , uczucie pieczenia warg <sup>1</sup> , próchnica zębów <sup>1</sup> , (aftowe) zapalenie jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>1</sup> , pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy <sup>1</sup>	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni, ból kończyny <sup>1</sup> , ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zapalenie nerek <sup>1</sup>	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Astenia	Rzadko
	Obrzęk obwodowy <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego <sup>1</sup> , zwiększenie liczby płytek krwi <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia insuliny we krwi <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi <sup>1</sup> , zmniejszenie stężenia kortyzolu <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi <sup>1</sup> , zmniejszenie ciśnienia krwi <sup>1</sup>	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości <sup>1</sup>	Bardzo rzadko

<sup>1</sup> Działania niepożądane zgłaszane w ChPL obejmujące co najmniej jeden z poszczególnych składników, ale nieobserwowane jako działania niepożądane podczas prac klinicznych nad doskonaleniem produktu leczniczego Trimbow

Poniższe spośród zaobserwowanych działań niepożądanych, są zwykle związane z wymienionymi substancjami czynnymi.

#### *Beklometazonu dipropionian*

Zapalenie płuc, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zakażenia grzybicze dolnych dróg oddechowych, dysfonia, podrażnienie gardła, hiperglikemia, zaburzenia psychiczne, zmniejszenie stężenia kortyzolu, nieostre widzenie.

#### *Formoterol*

Hipokaliemia, hiperglikemia, drżenie, kołatanie serca, kurcze mięśni, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, migotanie przedsionków, częstoskurcz, tachyarytmia, dławica piersiowa (stabilna i niestabilna), dodatkowe pobudzenia komorowe, rytm węzłowy.

#### *Glikopironium*

Jaskra, migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie serca, suchość błony śluzowej jamy ustnej, próchnica zębów, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zakażenie dróg moczowych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie produktu leczniczego Trimbow może powodować objawy podmiotowe i przedmiotowe, zgodnie z działaniem poszczególnych składników, w tym objawy obserwowane po przedawkowaniu innych agonistów receptorów beta-2 lub leków przeciwcholinergicznymi i zgodnie ze znanym „efektem klasy” kortykosteroidów podawanych wziewnie (patrz punkt 4.4). W razie przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zapewnić odpowiednie monitorowanie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z glikokortykosteroidami; kod ATC: R03AL09.

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Trimbow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) wynoszącej około 1,1 mikrometra, ze zdolnością do jednoczesnej depozycji wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o

większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

#### *Beklometazonu dipropionian*

Beklometazonu dipropionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc. Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane do hamowania stanu zapalnego w przewlekłych chorobach zapalnych dróg oddechowych. Ich działanie jest wywierane poprzez wiązanie do receptorów glikokortykosteroidowych w cytoplazmie, prowadząc do zwiększonej transkrypcji genów kodujących białka przeciwzapalne.

#### *Formoterol*

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta-2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

#### *Glikopironium*

Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (substancją o działaniu przeciwocholinergicznym), o dużym powinowactwie, podawanym wziewnie w leczeniu w celu rozszerzenia oskrzeli. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholino na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, tym samym rozszerzając drogi oddechowe. Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptora muskarynowego, o dużym powinowactwie i wykazany ponad 4-krotnie większym selektywnym działaniem na ludzkie receptory M3 niż na ludzkie receptory M2.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *POChP*

Program badań klinicznych III fazy w zakresie POChP przeprowadzono z zastosowaniem BDP/FF/G 87+5+9 i obejmował dwa 52-tygodniowe badania z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną. W badaniu TRILOGY porównywano BDP/FF/G z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu 100 mikrogramów + 6 mikrogramów, podawanym w dwóch inhalacjach dwa razy na dobę (1 368 pacjentów przyporządkowanych losowo do badania). W badaniu TRINITY porównywano BDP/FF/G z tiotropium 18 mikrogramów, w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji raz na dobę; ponadto porównywano działania z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego beklometazonu dipropionianu z formoterolem 100 mikrogramów + 6 mikrogramów (co odpowiada dostarczonej dawce 84,6 mikrogramów + 5,0 mikrogramów), podawanego w dwóch inhalacjach dwa razy na dobę oraz tiotropium 18 mikrogramów, w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji raz na dobę (2 691 pacjentów przyporządkowanych losowo do badania). Obydwa badania przeprowadzono u pacjentów z rozpoznaniem klinicznym POChP z ciężkim lub bardzo ciężkim ograniczeniem przepływu powietrza (z FEV<sub>1</sub> poniżej 50% wartości należnej), z objawami ocenionymi na 10 lub więcej w skali testu oceniającego POChP (ang. *COPD Assessment Test*, CAT) oraz z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w poprzednim roku. Obydwa badania obejmowały około 20% pacjentów stosujących komorę inhalacyjną AeroChamber Plus.

Ponadto, przeprowadzono dwa badania fazy IIIb w celu potwierdzenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania BDP/FF/G. TRISTAR było 26-tygodniowym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, prowadzonym metodą otwartej próby, porównującym BDP/FF/G z doraźnym skojarzeniem składającym się z produktu złożonego zawierającego flutykazon z wilanterolem 92/22 mikrogramy w postaci proszku do inhalacji, podawanego w jednej inhalacji na dobę oraz tiotropium 18 mikrogramów w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanego w jednej inhalacji na dobę (1 157 przydzielonych losowo pacjentów). TRIBUTE było 52-tygodniowym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną porównującym BDP/FF/G z produktem złożonym zawierającym indakaterol z glikopironium 85/43 mikrogramy w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji na dobę

(1 532 przydzielonych losowo pacjentów). Oba badania przeprowadzono w podobnej populacji pacjentów z POChP jak w badaniach TRILOGY i TRINITY.

#### *Zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP*

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu, BDP/FF/G w ciągu 52 tygodni zmniejszył częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 23% (częstość: 0,41 wobec 0,53 zdarzenia na pacjenta na rok;  $p = 0,005$ ). W porównaniu z tiotropium, BDP/FF/G w ciągu 52 tygodni zmniejszył częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 20% (częstość: 0,46 wobec 0,57 zdarzenia na pacjenta na rok;  $p = 0,003$ ). W porównaniu z produktem złożonym indakaterolu z glikopironium, BDP/FF/G w ciągu 52 tygodni zmniejszył częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 15% (częstość: 0,50 wobec 0,59 zdarzenia na pacjenta na rok;  $p = 0,043$ ). W porównaniu z tiotropium, BDP/FF/G zmniejszył również częstość występowania ciężkich zaostrzeń (tzn. wykluczając umiarkowane zaostrzenia) o 32% (częstość: 0,067 wobec 0,098 zdarzenia na pacjenta na rok;  $p = 0,017$ ). Nie zaobserwowano różnic podczas porównania BDP/FF/G z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego beklometazonu dipropionianu z formoterolem oraz tiotropium (częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń: 0,46 wobec 0,45 zdarzenia na pacjenta na rok).

Ponadto, w porównaniu zarówno z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu, jak i z tiotropium, BDP/FF/G znacznie wydłużył czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia (współczynnik ryzyka odpowiednio 0,80 i 0,84;  $p =$  odpowiednio 0,020 i 0,015), a nie było różnicy pomiędzy BDP/FF/G a doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego beklometazonu dipropionianu z formoterolem oraz tiotropium (współczynnik ryzyka 1,06).

#### *Wpływ na czynność płuc*

##### *FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki*

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu BDP/FF/G po 26 tygodniach leczenia zwiększył FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki o 81 ml, a po 52 tygodniach leczenia – o 63 ml. W porównaniu z tiotropium BDP/FF/G po 26 tygodniach leczenia zwiększył FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki o 51 ml, a po 52 tygodniach leczenia – o 61 ml. Te zwiększenia objętości były istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ). W porównaniu z produktem złożonym zawierającym indakaterol z glikopironium BDP/FF/G po 52 tygodniach leczenia zwiększył średnie FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki o 22 ml ( $p = 0,018$ ). Podobną poprawę, chociaż nieistotną statystycznie, obserwowano w tygodniach 26 i 52.

Nie zaobserwowano różnic podczas porównywania BDP/FF/G i doraźnego skojarzenia trzech substancji czynnych, składającego się z produktu złożonego zawierającego beklometazonu dipropionianu i formoterolu oraz z tiotropium (po 52 tygodniach leczenia różnica FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki wynosiła 3 ml).

##### *FEV<sub>1</sub> 2 godziny po podaniu dawki*

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu BDP/FF/G po 26 tygodniach leczenia istotnie zwiększył FEV<sub>1</sub> 2 godziny po podaniu dawki o 117 ml, a po 52 tygodniach leczenia – o 103 ml ( $p < 0,001$ ). Ten punkt końcowy mierzono jedynie w badaniu TRILOGY.

##### *Pojemność wdechowa (ang. *Inspiratory Capacity*, IC)*

W porównaniu z tiotropium BDP/FF/G istotnie zwiększył IC o 39 ml ( $p = 0,025$ ) i 60 ml ( $p = 0,001$ ), odpowiednio po 26 i 52 tygodniach leczenia. Podobne działania odnotowano podczas porównania BDP/FF/G z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych. Ten punkt końcowy mierzono jedynie w badaniu TRINITY.

##### *Wyniki dotyczące objawów*

BDP/FF/G po 26 tygodniach leczenia istotnie zmniejszył duszność [oznaczano jako wskaźnik przejściowej duszności (ang. *Transition Dyspnoea Index*, TDI) – punktacja ogniskowa] w porównaniu z punktem początkowym (o 1,71 jednostki;  $p < 0,001$ ), ale skorygowana średnia różnica w porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu nie była istotna

statystycznie (0,21 jednostki;  $p = 0,160$ ). Analiza odpowiedzi wykazała, że u istotnie większego odsetka pacjentów nastąpiła znacząca klinicznie poprawa (punktacja ogniskowa większa niż lub równa 1) po 26 tygodniach stosowania BDP/FF/G niż podczas stosowania produktu złożonego beklometazonu dipropionianu i formoterolu (57,4% wobec 51,8%;  $p = 0,027$ ). Wskaźnik TDI oznaczano jedynie w badaniu TRILOGY.

BDP/FF/G był ponadto statystycznie istotnie lepszy pod względem poprawy jakości życia niż produkt złożony zawierający beklometazonu dipropionian i formoterol, niż tiotropium i niż produkt złożony zawierający indakaterol z glikopironium [określono za pomocą kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego, dotyczącego układu oddechowego (ang. *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ) – punktacja łączna]. Nie zaobserwowano żadnych różnic podczas porównywania BDP/FF/G z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego flutykazonu z wilanterolem oraz tiotropium. Analiza odpowiedzi wykazała, że u istotnie większego odsetka pacjentów po 26 i 52 tygodniach leczenia BDP/FF/G nastąpiła znacząca klinicznie poprawa (zmniejszenie nasilenia objawów w porównaniu z punktem początkowym większe niż lub równe 4) w porównaniu z leczeniem produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu oraz z leczeniem tiotropium.

### Astma

Program badań klinicznych III fazy w zakresie astmy obejmował dwa randomizowane, 52-tygodniowe badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną. Jedno badanie przeprowadzono z zastosowaniem kortykosteroidu wziewnego o średniej mocy dawki (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN), a drugie przeprowadzono z zastosowaniem kortykosteroidu wziewnego o dużej mocy dawki (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Oba badania przeprowadzono u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem klinicznym astmy, u których nie osiągnięto kontroli astmy w wyniku stosowania podwójnego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem średnich (TRIMARAN) lub dużych dawek (TRIGGER) kortykosteroidów wziewnych (ang. *inhaled corticosteroid*, ICS) w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta-2 (ang. *long-acting beta2-agonist*, LABA) (wynik ACQ-7  $\geq 1,5$ ). Aby zakwalifikować się do badania, pacjenci musieli mieć co najmniej jedno zaostrzenie astmy wymagające zastosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub odbyć wizytę w szpitalnym oddziale ratunkowym, lub hospitalizację w poprzednim roku.

W badaniu TRIMARAN porównywano dwie dawki dwa razy na dobę BDP/FF/G 87/5/9 (N=579) z dwoma dawkami dwa razy na dobę produktu złożonego beklometazonu dipropionianu (BDP) z formoterolem (FF) 100/6 mikrogramów (dostarczona dawka wynosiła 84,6/5,0) (N=576). W badaniu TRIGGER porównywano dwie dawki dwa razy na dobę BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) z dwoma dawkami dwa razy na dobę produktu złożonego BDP z FF 200/6 mikrogramów w monoterapii (dostarczona dawka wynosiła 177,7/5,1) (N=576) lub dodatkowo do dwóch dawek raz na dobę tiotropium 2,5 mikrograma (N=288) podawanych grupie otrzymującej w ramach otwartej próby skojarzenie trzech substancji czynnych.

Głównym celem badania badań było wykazanie wyższości BDP/FF/G 87/5/9 lub BDP/FF/G 172/5/9 (dwie inhalacje dwa razy na dobę) nad poszczególnymi produktami złożonymi z dwóch substancji czynnych (ISC/LABA w średniej lub dużej dawce) w odniesieniu do równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych (zmiana wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki w 26. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej oraz częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w ciągu 52 tygodni).

Badanie TRIGGER nie miało wystarczającej mocy, aby ocenić skuteczność porównawczą BDP/FF/G 172/5/9 w porównaniu z BDP/FF w skojarzeniu z 2,5 mikrogramami tiotropium. Tabela 1 zawiera wyniki opisowe.

Mediana wieku pacjentów zakwalifikowanych do dwóch, głównych badań wynosiła 54 lata. Mniej niż 20% pacjentów miało 65 lat lub więcej i około 60% stanowiły kobiety. Podczas badania około 16% (TRIMARAN) i 23% (TRIGGER) pacjentów stosowało komorę inhalacyjną AeroChamber Plus.

### Zmniejszenie zaostrzeń astmy

W badaniu TRIMARAN BDP/FF/G 87/5/9 istotnie zmniejszał częstość występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń w porównaniu z produktem złożonym BDP/FF 100/6 mikrogramów (skorygowana częstość występowania 0,846, 95% CI [0,725;0,987]).

W badaniu TRIGGER BDP/FF/G 172/5/9 również zmniejszał częstość występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń w większym stopniu niż produkt złożony BDP/FF 200/6 mikrogramów, ale działanie to nie było istotnie statystycznie (skorygowana częstość występowania 0,880, 95% CI [0,751;1,030],  $p=0,11$ ). Ze względu na testowanie hierarchiczne wszystkie punkty końcowe skuteczności badania TRIGGER oraz z góry określone analizy ciężkich zaostrzeń (dane zbiorcze z badań TRIMARAN i TRIGGER) miały tylko nominalne wartości  $p$  (tabela 1).

Z danych uzyskanych z badań TRIMARAN i TRIGGER wynika, że czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia (drugorzędowy punkt końcowy) został wydłużony w grupie otrzymującej skojarzenie trzech substancji czynnych w porównaniu z poszczególnymi grupami otrzymującymi skojarzenie dwóch substancji czynnych.

### Wpływ na czynność płuc

W obydwu badaniach BDP/FF/G 87/5/9 i BDP/FF/G 172/5/9 poprawiały parametry czynności płuc, takie jak  $FEV_1$  (równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy), szczytowa  $FEV_1$  i poranny szczytowy przepływ wydechowy (główne drugorzędowe punkty końcowe) mierzone przed podaniem dawki w porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu 100 /6 mikrogramów i 200 /6 mikrogramów mierzone po 26 tygodniach leczenia. Wszystkie te poprawy były istotne statystycznie (patrz tabela 1).

**Tabela 1 – Wyniki w zakresie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych**

Badanie	TRIMARAN	TRIGGER	
Porównanie będące przedmiotem zainteresowania	BDP/FF/G 87/5/9 (N=579)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573)
N = zrandomizowani pacjenci na grupę leczenia	vs BDP/FF <sup>1</sup> 84,6/5 N=576)	vs BDP/FF <sup>1</sup> 177,7/5,1 (N=576)	vs BDP/FF <sup>1</sup> 177,7/5,1 + tiotropium 2,5 <sup>2</sup> (N=288)
<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b>			
<i>FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki po 26 tygodniach (równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy)</i>			
Różnica w leczeniu	+57 ml	+73 ml	-45 ml
Wartość p	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
<i>Umiarkowane/ciężkie zaostrzenia w ciągu 52 tygodni (równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy)</i>			
Skorygowana częstość w pacjento-latach	1,83 vs 2,16	1,73 vs 1,96	1,73 vs 1,63
Zmiana w częstości	-15,4%	-12,0%	+7,0%
Wartość p	p = 0,033	<b>p = 0,110 (n.s.)</b>	p = 0,502*



Badanie	TRIMARAN	TRIGGER	
<b>Porównanie będące przedmiotem zainteresowania</b> N = zrandomizowani pacjenci na grupę leczenia	<b>BDP/FF/G 87/5/9</b> (N=579) vs <b>BDP/FF<sup>1</sup> 84,6/5</b> N=576)	<b>BDP/FF/G 172/5/9</b> (N=573) vs <b>BDP/FF<sup>1</sup> 177,7/5,1</b> (N=576)	<b>BDP/FF/G 172/5/9</b> (N=573) vs <b>BDP/FF<sup>1</sup> 177,7/5,1 + tiotropium 2,5<sup>2</sup></b> (N=288)
<b>Główne drugorzędowe punkty końcowe i drugorzędowe punkty końcowe</b>			
<i>Szczytowa<sub>0-3h</sub> FEV<sub>1</sub> po 26 tygodniach (główny drugorzędowy punkt końcowy)</i>			
Różnica w leczeniu	+84 ml	+105 ml	-33 ml
Wartość p	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
<i>Poranny szczytowy przepływ wydechowy (PEF) w ciągu 26 tygodni (główny drugorzędowy punkt końcowy)</i>			
Różnica w leczeniu	+8 l/min	+8 l/min	-0,2 l/min
Wartość p	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
<i>Częstość występowania ciężkich zaostrzeń w ciągu 52 tygodni, analiza zbiorcza (główny drugorzędowy punkt końcowy)</i>			
Skorygowana częstość w pacjento-latach	0,24 vs 0,31		nd.
Zmiana w częstości	-23,0%		
Wartość p	p = 0,008*		
<i>Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia w ciągu 52 tygodni (drugorzędowy punkt końcowy)</i>			
Współczynnik ryzyka	0,84	0,80	1,03
Wartość p	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
<i>Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia w ciągu 52 tygodni, analiza zbiorcza (drugorzędowy punkt końcowy)</i>			
Współczynnik ryzyka	0,79		nd.
Wartość p	p = 0,011*		

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe (FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki w 26. tygodniu i częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w ciągu 52 tygodni) oraz główne drugorzędowe punkty końcowe (szczytowa<sub>0-3h</sub> FEV<sub>1</sub> w 26. tygodniu, poranny PEF w ciągu 26 tygodni i częstość występowania ciężkich zaostrzeń [analiza zbiorcza badań TRIMARAN i TRIGGER] w ciągu 52 tygodni) stanowiły część strategii hierarchicznego, jednoczesnego testowania potwierdzającego kilka hipotez i tym samym były kontrolowane pod względem liczebności.

Ponieważ w badaniu TRIGGER nie osiągnięto istotności statystycznej w ocenie wyższości jednego z równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, wyniki punktów końcowych skuteczności badania TRIGGER i częstość występowania ciężkich zaostrzeń (analiza zbiorcza) stanowią nominalne wartości p oraz przedstawiono je dla celów opisowych.

Ponieważ badanie TRIGGER nie miało wystarczającej mocy, aby ocenić skuteczność porównawczą BDP/FF/G 172/5/9 w porównaniu z BDP/FF 177,7/5,1 w skojarzeniu z tiotropium 2,5, nie wiadomo, czy obserwowane różnice są faktycznym, czy są przypadkowym wynikiem.

nd. =nie dotyczy

n.s. =nieistotne statystycznie

<sup>1</sup> =produkt złożony beklometazonu dipropionianu (BDP) z formoterolu fumaranem (FF)

<sup>2</sup> =otwarta grupa doraźna

\* =nominalne wartości p

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Trimbow we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Trimbow u dzieci i młodzieży z astmą w wieku poniżej 18 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Trimbow – produkt złożony

Narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium określano w badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych osób. W badaniu porównano dane uzyskane po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Trimbow (4 inhalacje po 100 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów, postać nieznaną się w obrocie, o dwukrotnie większej niż zatwierdzona mocy glikopironium) lub pojedynczej dawki doraźnego skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolem (4 inhalacje po 100 mikrogramów + 6 mikrogramów) oraz glikopironium (4 inhalacje po 25 mikrogramów). Maksymalne stężenie w osoczu i ogólnoustrojowe narażenie na główne, czynny metabolit beklometazonu dipropionianu (beklometazonu 17-monopropionian) i formoterol po podaniu produktu złożonego były podobne jak po podaniu doraźnego skojarzenia. W przypadku glikopironium maksymalne stężenie w osoczu po podaniu produktu złożonego było podobne jak po podaniu doraźnego skojarzenia, podczas gdy narażenie ogólnoustrojowe po podaniu produktu leczniczego Trimbow było nieco większe niż po podaniu doraźnego skojarzenia. W badaniu tym określano również możliwe interakcje farmakokinetyczne pomiędzy substancjami czynnymi produktu leczniczego Trimbow, porównując dane farmakokinetyczne uzyskane po podaniu pojedynczej dawki doraźnego skojarzenia lub po podaniu pojedynczej dawki poszczególnych składników: beklometazonu dipropionianu, formoterolu lub glikopironium. Nie uzyskano wyraźnych dowodów na interakcje farmakokinetyczne, jednak wykazano, że bezpośrednio po podaniu doraźnego skojarzenia stężenia formoterolu i glikopironium były przez pewien czas nieco większe niż po podaniu każdego ze składników osobno. Należy zauważyć, że glikopironium, jako pojedynczy składnik w postaci farmaceutycznej podawanej za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego, stosowany w badaniach farmakokinetycznych, nie jest dostępny na rynku.

W badaniu farmakokinetyki z udziałem zdrowych osób badano proporcjonalność dawki narażenia ogólnoustrojowego i płuc na beklometazonu dipropionian, stosując niedopuszczone do obrotu postacie farmaceutyczne produktu leczniczego Trimbow zawierające dwukrotność zatwierdzonej mocy glikopironium (podawane jako odmierzane inhalacje). W badaniu porównywano dane uzyskane po leczeniu pojedynczą dawką (4 inhalacje) produktu leczniczego Trimbow 200 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów lub pojedynczą dawką (4 inhalacje) produktu leczniczego Trimbow 100 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów (obydwa są niedopuszczonymi do obrotu postaciami farmaceutycznymi zawierającymi dwukrotność zatwierdzonej mocy glikopironium). Leczenie produktem leczniczym Trimbow 200 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów prowadziło do dwukrotnie większego narażenia ogólnoustrojowego i płuc na beklometazonu dipropionian i jego główny metabolit (beklometazonu 17-monopropionian) w porównaniu z produktem leczniczym Trimbow 100 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów, co jest spójne z różnymi mocami dwóch postaci farmaceutycznych. Narażenie ogólnoustrojowe i płuc na glikopironium i formoterol było zbliżone po zastosowaniu tych dwóch sposobów leczenia, ale obserwowano dużą zmienność wartości  $C_{max}$  glikopironiowego bromku.

Porównanie między badaniami wykazało, że farmakokinetyka beklometazonu 17-monopropionianu, formoterolu i glikopironium jest podobna u pacjentów z POChP, u pacjentów z astmą i u zdrowych osób.

#### *Wpływ komory inhalacyjnej*

U pacjentów z POChP stosowanie produktu leczniczego Trimbow z komorą inhalacyjną AeroChamber Plus zwiększyło dostarczanie do płuc beklometazonu 17-monopropionianu, formoterolu

i glikopironium (maksymalne stężenie w osoczu zwiększyło się odpowiednio o 15%, 58% i 60%). Całkowite narażenie ogólnoustrojowe na działanie beklometazonu 17-monopropionianu i formoterolu (mierzone za pomocą  $AUC_{0-t}$ ) było lekko zmniejszone (odpowiednio o 37% i o 24%), a narażenie na działanie glikopironium – zwiększone (o 45%). Patrz również punkt 4.2.

#### *Wpływ zaburzeń czynności nerek*

Zaburzenia czynności nerek o nasileniu lekkim do ciężkiego, nie miały wpływu na narażenie ogólnoustrojowe ( $AUC_{0-t}$ ) na beklometazonu dipropionian, na jego metabolit beklometazonu 17-monopropionian ani na formoterol. U pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie zaobserwowano żadnego wpływu dotyczącego glikopironium. Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) odnotowano maksymalnie 2,5-krotne zwiększenie całkowitego narażenia ogólnoustrojowego w wyniku znacznego zmniejszenia wydalania z moczem (zmniejszenie klirensu nerkowego glikopironium o około 90%). Symulacje przeprowadzone z użyciem modelu farmakokinetycznego wykazały, że nawet jeśli współzmiennne miały skrajne wartości (masa ciała poniżej 40 kg z jednoczesnym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej 27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), narażenie na substancje czynne produktu leczniczego Trimbrow pozostaje w przybliżeniu w 2,5-krotnym przedziale w porównaniu z narażeniem u typowego pacjenta, u którego wartości współzmiennych są zbliżone do mediany.

#### Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian jest prolekiem o słabym powinowactwie do wiązania się z receptorem glikokortykosteroidowym, hydrolizowanym przez esterazy do czynnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu, który z kolei wykazuje silniejsze miejscowe przeciwzapalne działanie niż prolek – beklometazonu dipropionian.

#### *Wchłanianie, dystrybucja i metabolizm*

Wdychany beklometazonu dipropionian szybko wchłania się przez płuca; przed wchłonięciem następuje szybkie przekształcenie w beklometazonu 17-monopropionian przez esterazy, które znajdują się w większości tkanek. Dostępność ogólnoustrojowa czynnego metabolitu wynika z wchłaniania z płuc (36%) i z wchłaniania połkniętej dawki z przewodu pokarmowego. Biodostępność połkniętego beklometazonu dipropionianu jest nieznaczna; jednakże przekształcenie w beklometazonu 17-monopropionian przed wchłonięciem powoduje, że 41% dawki jest wchłaniane jako czynny metabolit. Narażenie ogólnoustrojowe zwiększa się w przybliżeniu liniowo wraz ze zwiększaniem inhalowanej dawki. Po inhalacji biodostępność bezwzględna niezmiennego beklometazonu dipropionianu wynosi około 2% nominalnej dawki, a beklometazonu 17-monopropionianu – 62% nominalnej dawki. Po podaniu dożylnym dyspozycja beklometazonu dipropionianu i jego czynnego metabolitu charakteryzuje się dużym klirensiem osoczym (odpowiednio 150 i 120 l/h) przy małej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym beklometazonu dipropionianu (20 l) i większej dystrybucji tkankowej jego czynnego metabolitu (424 l). Wiązanie z białkami osocza jest umiarkowanie duże.

#### *Eliminacja*

Wydalanie z kałem jest główną drogą eliminacji beklometazonu dipropionianu, zwłaszcza w postaci polarnych metabolitów. Wydalanie beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów przez nerki jest nieznaczne. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji beklometazonu dipropionianu wynosi 0,5 godziny, a beklometazonu 17-monopropionianu – 2,7 godziny.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie badano farmakokinetyki beklometazonu dipropionianu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na to, że beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany za pośrednictwem esteraz znajdujących się w płynie jelitowym, surowicy, płucach i w wątrobie, w wyniku czego powstają bardziej polarne produkty: beklometazonu 21-monopropionian, beklometazonu 17-monopropionian i beklometazon, nie należy się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby modyfikują farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu.

## Formoterol

### *Wchłanianie i dystrybucja*

Wdychany formoterol wchłania się zarówno z płuc, jak i z przewodu pokarmowego. Frakcja dawki inhalacyjnej, która zostaje połączona po podaniu za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego, może wynosić od 60% do 90%. Co najmniej 65% połączonej frakcji wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu niezmienionej substancji czynnej występuje w ciągu 0,5 do 1 godziny po podaniu doustnym. Wiązanie formoterolu z białkami osocza wynosi 61-64%, z czego 34% związane jest z albuminami. W zakresie stężeń osiąganych po podaniu dawek terapeutycznych nie występowało nasycenie wiązania. Okres półtrwania w fazie eliminacji określony po podaniu doustnym wynosi 2-3 godziny. Wchłanianie formoterolu jest liniowe po inhalacji od 12 do 96 mikrogramów formoterolu.

### *Metabolizm*

Formoterol jest szeroko metabolizowany, a najważniejszy szlak obejmuje bezpośrednie sprzężenie z fenolową grupą hydroksylową. Koniugat kwasu glukuronowego jest nieczynny. Drugi główny szlak obejmuje O-demetylację, a następnie sprzężenie z fenolową grupą 2'-hydroksylową. Izoenzymy cytochromu P450 – CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 – biorą udział w O-demetylacji formoterolu. Wątroba wydaje się być głównym miejscem metabolizmu. W istotnych terapeutycznie stężeniach formoterol nie hamuje enzymów CYP450.

### *Eliminacja*

Całkowite wydalanie formoterolu z moczem po jednorazowej inhalacji suchego proszku z inhalatora zwiększało się liniowo w zakresie dawek 12-96 mikrogramów. Średnio 8% dawki było wydalane w postaci niezmienionej, natomiast 25% jako formoterol całkowity. Na podstawie stężeń w osoczu mierzonych po inhalacji pojedynczej dawki 120 mikrogramów przez 12 zdrowych osób, średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji oznaczono jako 10 godzin. Enancjomery (R,R) i (S,S) stanowiły odpowiednio około 40% i 60% niezmienionej substancji czynnej wydalanej z moczem. Względna proporcja obu enancjomerów pozostawała stała w badanym zakresie dawek i nie było dowodów na względną kumulację jednego enancjomeru w stosunku do drugiego po wielokrotnym dawkowaniu. Po podaniu doustnym (40 do 80 mikrogramów) zdrowym osobom, 6% do 10% dawki odzyskano w moczu w postaci niezmienionej substancji czynnej; w postaci glukuronidu odzyskano maksymalnie 8% dawki. Łącznie 67% doustnej dawki formoterolu jest wydalane z moczem (głównie w postaci metabolitów), a pozostała część z kałem. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie badano farmakokinetyki formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na to, że formoterol jest głównie eliminowany w procesach metabolizmu wątrobowego, można się spodziewać zwiększonego narażenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

## Glikopironium

### *Wchłanianie i dystrybucja*

Glikopironium ma budowę czwartorzędowej soli amoniowej, co ogranicza jego przenikanie przez błony biologiczne i powoduje powolne, zmienne i niekompletne wchłanianie z przewodu pokarmowego. Po inhalacji glikopironium biodostępność w płucach wynosiła 10,5% (z podaniem doustnym węgla aktywnego), podczas gdy całkowita biodostępność wynosiła 12,8% (bez doustnego podania węgla aktywnego), co potwierdza ograniczone wchłanianie z przewodu pokarmowego i wskazuje na to, że ponad 80% ogólnoustrojowego narażenia na glikopironium wynika z wchłaniania w płucach. Po wielokrotnej inhalacji dwa razy na dobę dawek w zakresie od 12,5 do 50 mikrogramów za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego u pacjentów z POChP, glikopironium wykazało liniową farmakokinetykę z niewielką, ogólnoustrojową kumulacją w stanie stacjonarnym (mediana współczynnika kumulacji 2,2-2,5).

Pozorna objętość dystrybucji ( $V_z$ ) inhalowanego glikopironium była większa niż po infuzji dożylniej (*iv.*) (6 420 l wobec 323 l), co odzwierciedla wolniejszą eliminację po inhalacji.

### *Metabolizm*

Model metabolizmu glikopirionium *in vitro* (mikrosomy wątroby i hepatocyty u ludzi, psów, szczurów, myszy i królików) był podobny wśród gatunków, a głównym procesem metabolicznym była hydroksylacja pierścieni fenylowych lub cyklopentylowych. Wykazano, że CYP2D6 jest jedynym enzymem warunkującym metabolizm glikopirionium.

### *Eliminacja*

Średni okres półtrwania glikopirionium u zdrowych ochotników po wstrzyknięciu *iv.* wynosił około 6 godzin, natomiast po inhalacji u pacjentów z POChP wynosił od 5 do 12 godzin w stanie stacjonarnym. Po pojedynczym wstrzyknięciu *iv.* glikopirionium 40% dawki było wydalane z moczem w ciągu 24 godzin. U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie glikopirionium w dawce powtarzanej dwa razy na dobę, frakcja dawki wydalanej z moczem wynosiła od 13,0% do 14,5% w stanie stacjonarnym. Średni klirens nerkowy w zakresie badanych dawek był podobny po inhalacji jednorazowej, jak i wielokrotnej (zakres 281-396 ml/min).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Bezpieczeństwo farmakologiczne

W badaniu podania wziewnego u psów ocenianych metodą telemetryczną układ krążenia był głównym układem docelowym doraźnego działania produktu leczniczego Trimbow (zwiększenie częstości akcji serca, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zmiany w EKG przy większych dawkach). Działania te były prawdopodobnie związane głównie z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu i aktywnością przeciwmuskarynową glikopirionium. Nie uzyskano dowodów na działania nadaddytywne potrójnego skojarzenia w porównaniu z pojedynczymi substancjami.

### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach wielokrotnego podawania wziewnego produktu leczniczego Trimbow u szczurów i psów przez okres do 13 tygodni główne zaobserwowane zmiany były związane z działaniem na układ immunologiczny (prawdopodobnie z powodu ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów beklometazonu dipropionianu i jego czynnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu) oraz na układ krążenia (prawdopodobnie związane z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu i aktywnością przeciwmuskarynową glikopirionium). Profil toksykologiczny potrójnego skojarzenia odzwierciedlał profil poszczególnych substancji czynnych bez znacznego zwiększenia działania toksycznego i bez nieoczekiwanych wyników.

### Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Uznano, że beklometazonu dipropionian/beklometazonu 17-monopropionian jest odpowiedzialny za toksyczny wpływ na rozród u szczurów, taki jak zmniejszenie odsetka poczęć, wskaźnika płodności, wczesnych parametrów rozwoju zarodka (utrata implantacji), opóźnienie kostnienia i zwiększona częstość występowania zmian trzewnych; natomiast działanie tokolityczne i przeciwmuskarynowe, przypisane aktywności beta-2-adrenergicznej formoterolu i aktywności przeciwmuskarynowej glikopirionium, dotyczyły ciężarnych samic szczurów w późnej fazie ciąży i (lub) wczesnej fazie laktacji, prowadząc do utraty młodych.

### Genotoksyczność

Nie oceniano genotoksyczności produktu leczniczego Trimbow, jednak poszczególne substancje czynne były pozbawione działania genotoksycznego w konwencjonalnych układach badawczych.

### Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości dla produktu leczniczego Trimbow. Jednak w 104-tygodniowym badaniu rakotwórczości po podaniu wziewnym u szczurów i 26-tygodniowym





## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimbow, 172 mikrogramy + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dostarczona dawka (rozpylenie opuszczające ustnik) zawiera 172 mikrogramy beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Trimbow zawiera 8,856 mg etanolu na rozpylenie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór (aerozol inhalacyjny).

Roztwór bezbarwny do żółtawego.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie podtrzymujące astmy u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów astmy po zastosowaniu produktu złożonego z długo działającego agonisty receptorów beta-2 i dużych dawek kortykosteroidu wziewnego, u których wystąpiło jedno lub więcej zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Zalecana dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

Pacjentom należy zalecić, aby przyjmowali produkt leczniczy Trimbow codziennie, nawet w przypadku braku objawów.

Jeśli w okresie między dawkami wystąpią objawy, należy zastosować leczenie wziewnym, krótko działającym agonistą receptorów beta-2 w celu natychmiastowego złagodzenia objawów.

##### Astma

Wybierając moc dawki początkowej produktu leczniczego Trimbow (87/5/9 mikrogramów lub 172/5/9 mikrogramów), należy wziąć pod uwagę nasilenie choroby u pacjenta, uprzednio stosowane leczenie astmy, w tym dawkę kortykosteroidów wziewnych, jak również aktualną kontrolę objawów astmy oraz ryzyko zaostrzenia w przyszłości.



## Stopniowe zmniejszanie dawki

Lekarz powinien regularnie ponownie oceniać stan pacjentów, aby zapewnić, że stosowane u nich dawki beklometazonu/formoterolu/glikopirionium pozostają optymalne i są zmieniane wyłącznie na podstawie zalecenia lekarza. Dawki należy zmniejszyć do najmniejszych dawek, które zapewniają utrzymanie skutecznej kontroli objawów astmy.

Nie ma danych dotyczących skutku stopniowego zmniejszania dawki z produktu leczniczego o dużej mocy beklometazonu dipropionianu (Trimbow 172/5/9 mikrogramów) do produktu leczniczego o średniej mocy beklometazonu dipropionianu (Trimbow 87/5/9 mikrogramów).

## Szczególne grupy pacjentów

### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych).

### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek można stosować produkt leczniczy Trimbow w zalecanej dawce. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, stosowanie należy rozważyć tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Brak istotnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbow u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Trimbow u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Dane nie są dostępne.

## Sposób podawania

Do podawania wziewnego.

W celu zapewnienia właściwego podania produktu leczniczego lekarz lub inna osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna pokazać pacjentowi, jak prawidłowo korzystać z inhalatora, oraz regularnie sprawdzać prawidłowość techniki inhalacji wykonywanej przez pacjenta (patrz „Instrukcja użycia” poniżej). Należy zalecić pacjentowi, aby uważnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał zawartej tam instrukcji stosowania.

Produkt leczniczy jest wyposażony w licznik liczby rozpyleń znajdujący się w tylnej części inhalatora, pokazujący liczbę pozostałych dawek. Każdorazowe naciśnięcie pojemnika przez pacjenta powoduje rozpylenie roztworu, a licznik pokazuje o jedno rozpylenie mniej.

Należy poinformować pacjentów, aby nie upuszczali inhalatora, ponieważ może to spowodować o jedno odliczenie mniej.

## Instrukcja użycia

### *Przygotowanie inhalatora*

Przed pierwszym użyciem inhalatora pacjent powinien uwolnić jedno rozpylenie w powietrze w celu upewnienia się, że inhalator działa prawidłowo (przygotowanie). Przed przygotowaniem pojemników ciśnieniowych, zawierających 60 lub 120 rozpyleń, licznik powinien wskazywać odpowiednio 61 lub 121. Po przygotowaniu licznik powinien wskazywać 60 lub 120.



lecniczego Trimbrow z komorą inhalacyjną AeroChamber Plus zwiększa się całkowity wpływ glikopironium na organizm ( $AUC_{0-t}$ ). Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z długotrwałych badań klinicznych nie wzbudzają jednak żadnych istotnych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1).

#### *Czyszczenie*

W ramach regularnego czyszczenia inhalatora pacjenci powinni co tydzień zdjąć osłonę z ustnika i wytrzeć zewnętrzną i wewnętrzną stronę ustnika suchą ściereczką. Nie należy wyjmować pojemnika ciśnieniowego z dozownika ani używać do czyszczenia ustnika wody lub innych płynów.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nie stosować w stanach ostrych.

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w leczeniu ostrego zaostrzenia choroby (tzn. w terapii ratunkowej).

#### Nadwrażliwość

Po podaniu zgłaszano natychmiastowe reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na reakcje alergiczne, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy (w tym trudności w oddychaniu lub połykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna, należy natychmiast przerwać leczenie i rozpocząć leczenie alternatywne.

#### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Paradoksalny skurcz oskrzeli może objawiać się natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i duszności po podaniu dawki. Taki stan należy niezwłocznie leczyć za pomocą szybko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela (lek doraźny). Należy natychmiast przerwać leczenie, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, rozpocząć leczenie alternatywne.

#### Nasilanie się choroby

Zaleca się nie przerywać nagle leczenia. Jeśli pacjenci uważają, że leczenie jest nieskuteczne, powinni kontynuować leczenie i zwrócić się do lekarza o poradę. Zwiększenie częstości stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na nasilenie choroby podstawowej i konieczna jest ponowna ocena sposobu leczenia. Nagłe lub postępujące nasilenie objawów może zagrażać życiu, dlatego pacjent powinien pilnie zostać zbadany przez lekarza.

#### Wpływ na układ krążenia

Ze względu na zawartość długo działających agonistów receptorów beta-2 i długo działających antagonistów receptorów muskarynowych należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trimbrow u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, zwłaszcza z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią [przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca, w tym migotanie przedsionków], idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, ciężką chorobą serca (zwłaszcza ostrym zawałem mięśnia sercowego, chorobą niedokrwienną serca, zastoinową niewydolnością serca), okluzyjnymi chorobami naczyniowymi (zwłaszcza miażdżycą tętnic), nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem.

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc > 450 milisekund u mężczyzn lub > 470 milisekund

u kobiet), wrodzonym lub wywołanym przez produkty lecznicze. Pacjenci z rozpoznaniem powyższych chorób układu krążenia zostali wykluczeni z badań klinicznych nad produktem leczniczym Trimbrow. Z ograniczonych danych dotyczących pacjentów z astmą ze współistniejącymi chorobami układu krążenia lub czynnikami ryzyka wynika, że u tego typu pacjentów również istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zakażenia grzybicze lub dysfonia (patrz punkt 4.8).

Jeśli planuje się znieczulenie za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu leczniczego Trimbrow przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Należy ponadto zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i nieleczoną hipokaliemią.

#### Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas wziewnego przyjmowania każdego z kortykosteroidów, szczególnie przepisywanych w dużych dawkach do stosowania przez długi okres. Dawka dobową produktu leczniczego Trimbrow odpowiada dużej dawce kortykosteroidu podawanego wziewnie; ponadto wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego przyjmowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, objawy odpowiadające zespołowi Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości i – rzadziej – szereg działań związanych z psychiką lub zachowaniem, w tym nadaktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresja lub agresja (zwłaszcza u dzieci). Z tego względu ważne jest regularne badanie pacjenta i zmniejszenie dawki kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki, która zapewnia utrzymanie skutecznej kontroli astmy (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Trimbrow należy podawać ostrożnie pacjentom z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc i u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi dróg oddechowych.

#### Hipokaliemia

Leczenie agonistą receptorów beta-2 może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Może się to przyczynić do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu krążenia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ciężką chorobą, ponieważ działanie to może się nasilać pod wpływem niedotlenienia. Hipokaliemia może się również nasilić wskutek jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych mogących powodować hipokaliemię, takich jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5).

Zaleca się również zachowanie ostrożności, jeśli pacjenci stosują doraźnie kilka leków rozszerzających oskrzela. Zaleca się, by w takich sytuacjach kontrolować stężenie potasu w surowicy.

#### Hiperglikemia

Wdychanie formoterolu może powodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z cukrzycą należy kontrolować stężenie glukozy we krwi zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

#### Działanie przeciwcholinergiczne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania glikopironium u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu. Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności niezwłocznego przerwania leczenia i skontaktowania się z lekarzem, jeśli jakiegokolwiek z tych objawów podmiotowych i przedmiotowych wystąpią.

Ponadto, z powodu działania przeciwocholinergicznego glikopirionium nie zaleca się jednoczesnego długotrwałego podawania z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwocholinergiczne (patrz punkt 4.5).

#### Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, produkt leczniczy Trimbrow należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 5.2). Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

#### Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Trimbrow należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 5.2). Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

#### Zapobieganie zakażeniom jamy ustnej i gardła

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia drożdżycy jamy ustnej i gardła, pacjentom należy zalecić wypłukanie jamy ustnej i gardła wodą, bez jej połknięcia, lub umycie zębów szczoteczką po inhalacji zalecanej dawki.

#### Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

#### Stopniowe zmniejszanie dawki

Lekarz powinien regularnie ponownie oceniać stan pacjentów, aby zapewnić, że stosowane u nich dawki beklometazonu/formoterolu/glikopirionium pozostają optymalne i są zmieniane wyłącznie na podstawie zalecenia lekarza. Dawki należy zmniejszyć do najmniejszych dawek, które zapewniają utrzymanie skutecznej kontroli objawów astmy.

Nie ma danych dotyczących skutku stopniowego zmniejszania dawki z produktu leczniczego o dużej mocy beklometazonu dipropionianu (Trimbrow 172/5/9 mikrogramów) do produktu leczniczego o średniej mocy beklometazonu dipropionianu (Trimbrow 87/5/9 mikrogramów) (patrz punkt 4.2).

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 8,856 mg etanolu na rozpylenie, co jest równoważne 17,712 mg na dawkę składającą się z dwóch rozpyleń. Teoretycznie jest możliwe wystąpienie interakcji u szczególnie wrażliwych pacjentów przyjmujących disulfiram lub metronidazol.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ glikopirionium jest eliminowane głównie przez nerki, możliwa jest interakcja z produktami leczniczymi wpływającymi na mechanizmy wydalania nerkowego (patrz punkt 5.2). Skutkiem wpływu hamowania transportu kationów organicznych w nerkach (po podaniu cymetydyny jako

doświadczalnego inhibitora nośników OCT2 i MATE1) na podatność na wziewnie podawane glikopironium było, spowodowane jednoczesnym podawaniem cymetydyny, ograniczone zwiększenie całkowitego wpływu na organizm ( $AUC_{0-t}$ ) o 16% oraz niewielkie zmniejszenie klirensu nerkowego o 20%.

Metabolizm beklometazonu w mniejszym stopniu zależy od CYP3A niż w przypadku innych kortykosteroidów i interakcje są raczej mało prawdopodobne, jednak nie można wykluczyć wystąpienia działań ogólnoustrojowych po jednoczesnym stosowaniu silnie działających inhibitorów CYP3A (np. rytonawir, kobicystat). Z tego względu zaleca się ostrożność i właściwe monitorowanie podczas stosowania tych produktów leczniczych.

### Interakcje farmakodynamiczne

#### *Związane z formoterolem*

U pacjentów stosujących formoterol wziewnie należy unikać podawania niekardioselektywnych leków beta-adrenolitycznych (w tym w postaci kropli do oczu). Jeśli z ważnych powodów są one podawane, działanie formoterolu zmniejszy się lub zaniknie.

Podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami beta-adrenergicznymi może następować sumowanie się działania; należy więc zachować ostrożność podczas przepisywania formoterolu do stosowania jednocześnie z innymi lekami beta-adrenergicznymi.

Jednoczesne leczenie chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, lekami przeciwhistaminowymi, inhibitorami monoamino oksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub fenotiazynami może wydłużyć odstęp QT i zwiększyć ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca. Ponadto L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na leki beta-2-sympatykomimetyczne.

Jednoczesne leczenie inhibitorami monoamino oksydazy lub produktami leczniczymi o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze.

Ryzyko zaburzeń rytmu serca zwiększa się u pacjentów poddawanych jednocześnie znieczuleniu za pomocą halogenowych węglowodorów.

Jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi może nasilać działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta-2 (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększyć skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

#### *Związane z glikopironium*

Nie badano jednoczesnego długotrwałego podawania produktu leczniczego Trimbow z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwocholinergiczne i dlatego takie stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak doświadczenia lub dowodów dotyczących kwestii bezpieczeństwa stosowania gazu nośnego norfluranu (HFA134a) w okresie ciąży lub laktacji u ludzi. Badania nad wpływem HFA134a na reprodukcję i rozwój zarodka i płodu u zwierząt nie wykazały jednak istotnych klinicznie działań niepożądanych.

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Trimbow u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że glikokortykosteroidy wywołują skutki we wczesnej fazie ciąży, natomiast beta-2-sympatykomimetyki,

takie jak formoterol, mają działania tokolityczne. Dlatego, w celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu Trimbrow w okresie ciąży i podczas porodu.

Produkt leczniczy Trimbrow należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla pacjentki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Należy obserwować, czy u niemowląt i noworodków, których matki otrzymywały znaczące dawki, nie występują objawy hamowania czynności nadnerczy.

Jeśli leczenie w okresie ciąży jest konieczne, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę (patrz punkt 4.2).

#### Karmienie piersią

Brak istotnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trimbrow podczas karmienia piersią u ludzi.

Glikokortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego. Można założyć, że beklometazonu dipropionian i jego metabolity również przenikają do mleka ludzkiego.

Nie wiadomo, czy formoterol lub glikopironium (w tym ich metabolity) przenikają do mleka ludzkiego, ale wykryto je w mleku karmiących zwierząt. Leki przeciwcholinergiczne, takie jak glikopironium, mogą hamować laktację.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Trimbrow, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

Nie przeprowadzono swoistych badań nad produktem leczniczym Trimbrow, dotyczących bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do płodności u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zaburzenie płodności (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Trimbrow nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z POChP lub astmą są odpowiednio: dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), zwykle związane z podawaniem wziewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,4% i 0,2%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, i suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%), co jest typowym działaniem przeciwcholinergicznym.

U pacjentów z astmą działania niepożądane zwykle występują w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i występują rzadziej po długotrwałym stosowaniu (po 6 miesiącach leczenia).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z beklometazonu dipropionianem, formoterolem i glikopironium, które występowały podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, jak również działania niepożądane poszczególnych składników wprowadzonych do obrotu, wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest zdefiniowana w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, zakażenie dróg moczowych <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej nosa i gardła <sup>1</sup>	Często
	Grypa <sup>1</sup> , zakażenie grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku, grzybicze zapalenie (jamy ustnej i) gardła, zapalenie zatok przynosowych <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej nosa <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit <sup>1</sup> , kandydoza sromu i pochwy <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Zakażenie (grzybicze) dolnych dróg oddechowych	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Małopłytkowość <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hiperglikemia	Niezbyt często
	Zmniejszenie łaknienia	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Niepokój <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Nadmierna aktywność psychoruchowa <sup>1</sup> , zaburzenia snu <sup>1</sup> , lęk, depresja <sup>1</sup> , agresja <sup>1</sup> , zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci) <sup>1</sup>	Częstość nieznana
	Bezsenna	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku <sup>1</sup> , niedoczulica <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Hipersomnia	Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie <sup>1</sup> (patrz także punkt 4.4)	Częstość nieznana
	Jaskra <sup>1</sup> , zaćma <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie trąbki słuchowej <sup>1</sup>	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, częstoskurcz, tachyarytmia <sup>1</sup> , kołatanie serca	Niezbyt często
	Dławica piersiowa (stabilna <sup>1</sup> i niestabilna), dodatkowe pobudzenia (komorowe <sup>1</sup> i nadkomorowe), rytm węzłowy, bradykardia zatokowa	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie <sup>1</sup> , uderzenie gorąca <sup>1</sup> , nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często
	Wynaczynienie krwi	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Często
	Stan astmatyczny <sup>1</sup> , kaszel, kaszel z odkrztuszaniem <sup>1</sup> , podrażnienie gardła, krwawienie z nosa <sup>1</sup> , zaczerwienienie gardła	Niezbyt często
	Paradoksalny skurcz oskrzeli <sup>1</sup> , zaostrzenie astmy, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, suchość w gardle	Rzadko
	Duszność <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka <sup>1</sup> , suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia połykania <sup>1</sup> , nudności, niestrawność <sup>1</sup> , uczucie pieczenia warg <sup>1</sup> , próchnica zębów <sup>1</sup> , (aftowe) zapalenie jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>1</sup> , pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy <sup>1</sup>	Rzadko



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni, ból kończyny <sup>1</sup> , ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zapalenie nerek <sup>1</sup>	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Astenia	Rzadko
	Obrzęk obwodowy <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego <sup>1</sup> , zwiększenie liczby płytek krwi <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia insuliny we krwi <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi <sup>1</sup> , zmniejszenie stężenia kortyzolu <sup>1</sup>	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi <sup>1</sup> , zmniejszenie ciśnienia krwi <sup>1</sup>	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości <sup>1</sup>	Bardzo rzadko

<sup>1</sup> Działania niepożądane zgłaszane w ChPL obejmujące co najmniej jeden z poszczególnych składników, ale nieobserwowane jako działania niepożądane podczas prac klinicznych nad doskonaleniem produktu leczniczego Trimbow

Poniżej spośród zaobserwowanych działań niepożądanych, są zwykle związane z wymienionymi substancjami czynnymi.

#### *Beklometazonu dipropionian*

Zapalenie płuc, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zakażenia grzybicze dolnych dróg oddechowych, dysfonia, podrażnienie gardła, hiperglikemia, zaburzenia psychiczne, zmniejszenie stężenia kortyzolu, nieostre widzenie.

#### *Formoterol*

Hipokaliemia, hiperglikemia, drżenie, kołatanie serca, kurcze mięśni, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, migotanie przedsionków, częstoskurcz, tachyarytmia, dławica piersiowa (stabilna i niestabilna), dodatkowe pobudzenia komorowe, rytm węzłowy.

#### *Glikopironium*

Jaskra, migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie serca, suchość błony śluzowej jamy ustnej, próchnica zębów, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zakażenie dróg moczowych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania** wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego Trimbow może powodować objawy podmiotowe i przedmiotowe, zgodnie z działaniem poszczególnych składników, w tym objawy obserwowane po przedawkowaniu innych agonistów receptorów beta-2 lub leków przeciwcholinergicznymi i zgodnie ze znanym „efektem klasy” kortykosteroidów podawanych wziewnie (patrz punkt 4.4). W razie przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zapewnić odpowiednie monitorowanie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z glikokortykosteroidami; kod ATC: R03AL09.

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Trimbow zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) wynoszącej około 1,1 mikrometra, ze zdolnością do jednoczesnej depozycji wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trimbow są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trimbow odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

#### *Beklometazonu dipropionian*

Beklometazonu dipropionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc. Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane do hamowania stanu zapalnego w przewlekłych chorobach zapalnych dróg oddechowych. Ich działanie jest wywierane poprzez wiązanie do receptorów glikokortykosteroidowych w cytoplazmie, prowadząc do zwiększonej transkrypcji genów kodujących białka przeciwzapalne.

#### *Formoterol*

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta-2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

#### *Glikopironium*

Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (substancją o działaniu przeciwcholinergicznym), o dużym powinowactwie, podawanym wziewnie w leczeniu w celu rozszerzenia oskrzeli. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwięzającego oskrzela działania acetylocholino na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, tym samym rozszerzając drogi oddechowe. Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptora muskarynowego, o dużym powinowactwie i wykazany ponad 4-krotnie większym selektywnym działaniem na ludzkie receptory M3 niż na ludzkie receptory M2.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Program badań klinicznych III fazy w zakresie astmy obejmował dwa randomizowane, 52-tygodniowe badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną. Jedno badanie przeprowadzono z zastosowaniem kortykosteroidu wziewnego o średniej mocy dawki (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN), a drugie przeprowadzono z zastosowaniem kortykosteroidu wziewnego o dużej mocy dawki (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Oba badania przeprowadzono u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem klinicznym astmy, u których nie osiągnięto kontroli astmy w wyniku stosowania podwójnego leczenia podtrzymującego z zastosowaniem średnich (TRIMARAN) lub dużych dawek (TRIGGER) kortykosteroidów

wziewnych (ang. *inhaled corticosteroid*, ICS) w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta-2 (ang. *long-acting beta2-agonist*, LABA) (wynik ACQ-7  $\geq 1,5$ ). Aby zakwalifikować się do badania, pacjenci musieli mieć co najmniej jedno zaostrzenie astmy wymagające zastosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub odbyć wizytę w szpitalnym oddziale ratunkowym, lub hospitalizację w poprzednim roku.

W badaniu TRIMARAN porównywano dwie dawki dwa razy na dobę BDP/FF/G 87/5/9 (N=579) z dwoma dawkami dwa razy na dobę produktu złożonego beklometazonu dipropionianu (BDP) z formoterolem (FF) 100/6 mikrogramów (dostarczona dawka wynosiła 84,6/5,0) (N=576). W badaniu TRIGGER porównywano dwie dawki dwa razy na dobę BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) z dwoma dawkami dwa razy na dobę produktu złożonego BDP z FF 200/6 mikrogramów w monoterapii (dostarczona dawka wynosiła 177,7/5,1) (N=576) lub dodatkowo do dwóch dawek raz na dobę tiotropium 2,5 mikrograma (N=288) podawanych grupie otrzymującej w ramach otwartej próby skojarzenie trzech substancji czynnych.

Głównym celem badania badań było wykazanie wyższości BDP/FF/G 87/5/9 lub BDP/FF/G 172/5/9 (dwie inhalacje dwa razy na dobę) nad poszczególnymi produktami złożonymi z dwóch substancji czynnych (ISC/LABA w średniej lub dużej dawce) w odniesieniu do równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych (zmiana wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki w 26. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej oraz częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w ciągu 52 tygodni).

Badanie TRIGGER nie miało wystarczającej mocy, aby ocenić skuteczność porównawczą BDP/FF/G 172/5/9 w porównaniu z BDP/FF w skojarzeniu z 2,5 mikrogramami tiotropium. Tabela 1 zawiera wyniki opisowe.

Mediana wieku pacjentów zakwalifikowanych do dwóch, głównych badań wynosiła 54 lata. Mniej niż 20% pacjentów miało 65 lat lub więcej i około 60% stanowiły kobiety. Podczas badania około 16% (TRIMARAN) i 23% (TRIGGER) pacjentów stosowało komorę inhalacyjną AeroChamber Plus.

#### *Zmniejszenie zaostrzeń astmy*

W badaniu TRIMARAN BDP/FF/G 87/5/9 istotnie zmniejszył częstość występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń w porównaniu z produktem złożonym BDP/FF 100/6 mikrogramów (skorygowana częstość występowania 0,846, 95% CI [0,725;0,987]).

W badaniu TRIGGER BDP/FF/G 172/5/9 również zmniejszył częstość występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń w większym stopniu niż produkt złożony BDP/FF 200/6 mikrogramów, ale działanie to nie było istotnie statystycznie (skorygowana częstość występowania 0,880, 95% CI [0,751;1,030], p=0,11). Ze względu na testowanie hierarchiczne wszystkie punkty końcowe skuteczności badania TRIGGER oraz z góry określone analizy ciężkich zaostrzeń (dane zbiorcze z badań TRIMARAN i TRIGGER) miały tylko nominalne wartości p (tabela 1).

Z danych uzyskanych z badań TRIMARAN i TRIGGER wynika, że czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia (drugorzędowy punkt końcowy) został wydłużony w grupie otrzymującej skojarzenie trzech substancji czynnych w porównaniu z poszczególnymi grupami otrzymującymi skojarzenie dwóch substancji czynnych.

#### *Wpływ na czynność płuc*

W obydwu badaniach BDP/FF/G 87/5/9 i BDP/FF/G 172/5/9 poprawiały parametry czynności płuc, takie jak FEV<sub>1</sub> (równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy), szczytowa 0-3 h FEV<sub>1</sub> i poranny szczytowy przepływ wydechowy (główne drugorzędowe punkty końcowe) mierzone przed podaniem dawki w porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu 100 /6 mikrogramów i 200 /6 mikrogramów mierzone po 26 tygodniach leczenia. Wszystkie te poprawy były istotne statystycznie (patrz tabela 1).

**Tabela 1 – Wyniki w zakresie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych**

Badanie	TRIMARAN	TRIGGER	
Porównanie będące przedmiotem zainteresowania N = zrandomizowani pacjenci na grupę leczenia	BDP/FF/G 87/5/9 (N=579) vs BDP/FF <sup>1</sup> 84,6/5 N=576	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) vs BDP/FF <sup>1</sup> 177,7/5,1 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) vs BDP/FF <sup>1</sup> 177,7/5,1 + tiotropium 2,5 <sup>2</sup> (N=288)
<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b>			
<i>FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki po 26 tygodniach (równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy)</i>			
Różnica w leczeniu	+57 ml	+73 ml	-45 ml
Wartość p	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
<i>Umiarkowane/ciężkie zaostrzenia w ciągu 52 tygodni (równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy)</i>			
Skorygowana częstość w pacjento-latach	1,83 vs 2,16	1,73 vs 1,96	1,73 vs 1,63
Zmiana w częstości	-15,4%	-12,0%	+7,0%
Wartość p	p = 0,033	<b>p = 0,110 (n.s.)</b>	p = 0,502*
<b>Główne drugorzędowe punkty końcowe i drugorzędowe punkty końcowe</b>			
<i>Szczytowa<sub>0-3h</sub> FEV<sub>1</sub> po 26 tygodniach (główny drugorzędowy punkt końcowy)</i>			
Różnica w leczeniu	+84 ml	+105 ml	-33 ml
Wartość p	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
<i>Poranny szczytowy przepływ wydechowy (PEF) w ciągu 26 tygodni (główny drugorzędowy punkt końcowy)</i>			
Różnica w leczeniu	+8 l/min	+8 l/min	-0,2 l/min
Wartość p	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
<i>Częstość występowania ciężkich zaostrzeń w ciągu 52 tygodni, analiza zbiorcza (główny drugorzędowy punkt końcowy)</i>			
Skorygowana częstość w pacjento-latach	0,24 vs 0,31		nd.
Zmiana w częstości	-23,0%		
Wartość p	p = 0,008*		
<i>Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia w ciągu 52 tygodni (drugorzędowy punkt końcowy)</i>			
Współczynnik ryzyka	0,84	0,80	1,03
Wartość p	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
<i>Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia w ciągu 52 tygodni, analiza zbiorcza (drugorzędowy punkt końcowy)</i>			
Współczynnik ryzyka	0,79		nd.
Wartość p	p = 0,011*		

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe (FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki w 26. tygodniu i częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w ciągu 52 tygodni) oraz główne drugorzędowe punkty końcowe (szczytowa<sub>0-3h</sub> FEV<sub>1</sub> w 26. tygodniu, poranny PEF w ciągu 26 tygodni i częstość występowania ciężkich zaostrzeń [analiza zbiorcza badań TRIMARAN i TRIGGER] w ciągu 52 tygodni) stanowiły część strategii hierarchicznego, jednoczesnego testowania potwierdzającego kilka hipotez i tym samym były kontrolowane pod względem liczebności.

Ponieważ w badaniu TRIGGER nie osiągnięto istotności statystycznej w ocenie wyższości jednego z równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, wyniki punktów końcowych skuteczności badania TRIGGER i częstość występowania ciężkich zaostrzeń (analiza zbiorcza) stanowią nominalne wartości p oraz przedstawiono je dla celów opisowych.

Ponieważ badanie TRIGGER nie miało wystarczającej mocy, aby ocenić skuteczność porównawczą BDP/FF/G 172/5/9 w porównaniu z BDP/FF 177,7/5,1 w skojarzeniu z tiotropium 2,5, nie wiadomo, czy obserwowane różnice są faktycznym, czy są przypadkowym wynikiem.

nd. =nie dotyczy

n.s. =nieistotne statystycznie

<sup>1</sup> =produkt złożony beklometazonu dipropionianu (BDP) z formoterolu fumaranem (FF)

<sup>2</sup> =otwarta grupa doraźna

\* =nominalne wartości p

## Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Trimbow u dzieci i młodzieży z astmą w wieku poniżej 18 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Trimbow – produkt złożony

Narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium określano w badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych osób. W badaniu porównano dane uzyskane po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Trimbow (4 inhalacje po 100 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów, postać nieznaną się w obrocie, o dwukrotnie większej niż zatwierdzona moc glikopironium) lub pojedynczej dawki doraźnego skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolem (4 inhalacje po 100 mikrogramów + 6 mikrogramów) oraz glikopironium (4 inhalacje po 25 mikrogramów). Maksymalne stężenie w osoczu i ogólnoustrojowe narażenie na główny, czynny metabolit beklometazonu dipropionianu (beklometazonu 17-monopropionian) i formoterol po podaniu produktu złożonego były podobne jak po podaniu doraźnego skojarzenia. W przypadku glikopironium maksymalne stężenie w osoczu po podaniu produktu złożonego było podobne jak po podaniu doraźnego skojarzenia, podczas gdy narażenie ogólnoustrojowe po podaniu produktu leczniczego Trimbow było nieco większe niż po podaniu doraźnego skojarzenia. W badaniu tym określano również możliwe interakcje farmakokinetyczne pomiędzy substancjami czynnymi produktu leczniczego Trimbow, porównując dane farmakokinetyczne uzyskane po podaniu pojedynczej dawki doraźnego skojarzenia lub po podaniu pojedynczej dawki poszczególnych składników: beklometazonu dipropionianu, formoterolu lub glikopironium. Nie uzyskano wyraźnych dowodów na interakcje farmakokinetyczne, jednak wykazano, że bezpośrednio po podaniu doraźnego skojarzenia stężenia formoterolu i glikopironium były przez pewien czas nieco większe niż po podaniu każdego ze składników osobno. Należy zauważyć, że glikopironium, jako pojedynczy składnik w postaci farmaceutycznej podawanej za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego, stosowany w badaniach farmakokinetycznych, nie jest dostępny na rynku.

W badaniu farmakokinetyki z udziałem zdrowych osób badano proporcjonalność dawki narażenia ogólnoustrojowego i płuc na beklometazonu dipropionian, stosując niedopuszczone do obrotu postacie farmaceutyczne produktu leczniczego Trimbow zawierające dwukrotność zatwierdzonej mocy glikopironium (podawane jako odmierzane inhalacje). W badaniu porównywano dane uzyskane po leczeniu pojedynczą dawką (4 inhalacje) produktu leczniczego Trimbow 200 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów lub pojedynczą dawką (4 inhalacje) produktu leczniczego Trimbow 100 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów (obydwa są niedopuszczonymi do obrotu postaciami farmaceutycznymi zawierającymi dwukrotność zatwierdzonej mocy glikopironium). Leczenie produktem leczniczym Trimbow 200 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów prowadziło do dwukrotnie większego narażenia ogólnoustrojowego i płuc na beklometazonu dipropionian i jego główny metabolit (beklometazonu 17-monopropionian) w porównaniu z produktem leczniczym Trimbow 100 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów, co jest spójne z różnymi mocami dwóch postaci farmaceutycznych. Narażenie ogólnoustrojowe i płuc na glikopironium i formoterol było zbliżone po zastosowaniu tych dwóch sposobów leczenia, ale obserwowano dużą zmienność wartości  $C_{max}$  glikopironiowego bromku.

Porównanie między badaniami wykazało, że farmakokinetyka beklometazonu 17-monopropionianu, formoterolu i glikopirionium jest podobna u pacjentów z POChP, u pacjentów z astmą i u zdrowych osób.

#### *Wpływ komory inhalacyjnej*

U pacjentów z astmą stosowanie produktu leczniczego Trimbrow z komorą inhalacyjną AeroChamber Plus zwiększyło dostarczenie do płuc beklometazonu 17-monopropionianu, formoterolu i glikopirionium (maksymalne stężenie w osoczu zwiększyło się odpowiednio o 7%, 23% i 34%). Całkowite narażenie ogólnoustrojowe na działanie beklometazonu 17-monopropionianu i formoterolu (mierzone za pomocą  $AUC_{0-t}$ ) było lekko zmniejszone (odpowiednio o 34% i o 30%), a narażenie na działanie glikopirionium – zwiększone (o 36%). Patrz również punkt 4.2.

#### *Wpływ zaburzeń czynności nerek*

Zaburzenia czynności nerek o nasileniu lekkim do ciężkiego, nie miały wpływu na narażenie ogólnoustrojowe ( $AUC_{0-t}$ ) na beklometazonu dipropionian, na jego metabolit beklometazonu 17-monopropionian ani na formoterol. U pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie zaobserwowano żadnego wpływu dotyczącego glikopirionium. Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) odnotowano maksymalnie 2,5-krotne zwiększenie całkowitego narażenia ogólnoustrojowego w wyniku znacznego zmniejszenia wydalania z moczem (zmniejszenie klirensu nerkowego glikopirionium o około 90%). Symulacje przeprowadzone z użyciem modelu farmakokinetycznego wykazały, że nawet jeśli współzmiennne miały skrajne wartości (masa ciała poniżej 40 kg z jednoczesnym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej 27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), narażenie na substancje czynne produktu leczniczego Trimbrow pozostaje w przybliżeniu w 2,5-krotnym przedziale w porównaniu z narażeniem u typowego pacjenta, u którego wartości współzmiennych są zbliżone do mediany.

#### Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian jest prolekiem o słabym powinowactwie do wiązania się z receptorem glikokortykosteroidowym, hydrolizowanym przez esterazy do czynnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu, który z kolei wykazuje silniejsze miejscowe przeciwzapalne działanie niż prolek – beklometazonu dipropionian.

#### *Wchłanianie, dystrybucja i metabolizm*

Wdychany beklometazonu dipropionian szybko wchłania się przez płuca; przed wchłonięciem następuje szybkie przekształcenie w beklometazonu 17-monopropionian przez esterazy, które znajdują się w większości tkanek. Dostępność ogólnoustrojowa czynnego metabolitu wynika z wchłaniania z płuc (36%) i z wchłaniania połkniętej dawki z przewodu pokarmowego. Biodostępność połkniętego beklometazonu dipropionianu jest nieznaczna; jednakże przekształcenie w beklometazonu 17-monopropionian przed wchłonięciem powoduje, że 41% dawki jest wchłaniane jako czynny metabolit. Narażenie ogólnoustrojowe zwiększa się w przybliżeniu liniowo wraz ze zwiększaniem inhalowanej dawki. Po inhalacji biodostępność bezwzględna niezmiennego beklometazonu dipropionianu wynosi około 2% nominalnej dawki, a beklometazonu 17-monopropionianu – 62% nominalnej dawki. Po podaniu dożylnym dyspozycja beklometazonu dipropionianu i jego czynnego metabolitu charakteryzuje się dużym klirensiem osoczym (odpowiednio 150 i 120 l/h) przy małej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym beklometazonu dipropionianu (20 l) i większej dystrybucji tkankowej jego czynnego metabolitu (424 l). Wiązanie z białkami osocza jest umiarkowanie duże.

#### *Eliminacja*

Wydalanie z kałem jest główną drogą eliminacji beklometazonu dipropionianu, zwłaszcza w postaci polarnych metabolitów. Wydalanie beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów przez nerki jest nieznaczne. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji beklometazonu dipropionianu wynosi 0,5 godziny, a beklometazonu 17-monopropionianu – 2,7 godziny.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie badano farmakokinetyki beklometazonu dipropionianu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na to, że beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany za pośrednictwem esteraz znajdujących się w płynie jelitowym, surowicy, płucach i w wątrobie, w wyniku czego powstają bardziej polarne produkty: beklometazonu 21-monopropionian, beklometazonu 17-monopropionian i beklometazon, nie należy się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby modyfikują farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu.

## Formoterol

### *Wchłanianie i dystrybucja*

Wdychany formoterol wchłania się zarówno z płuc, jak i z przewodu pokarmowego. Frakcja dawki inhalacyjnej, która zostaje połknięta po podaniu za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego, może wynosić od 60% do 90%. Co najmniej 65% połkniętej frakcji wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu niezmienionej substancji czynnej występuje w ciągu 0,5 do 1 godziny po podaniu doustnym. Wiązanie formoterolu z białkami osocza wynosi 61-64%, z czego 34% związane jest z albuminami. W zakresie stężeń osiągniętych po podaniu dawek terapeutycznych nie występowało nasycenie wiązania. Okres półtrwania w fazie eliminacji określony po podaniu doustnym wynosi 2-3 godziny. Wchłanianie formoterolu jest liniowe po inhalacji od 12 do 96 mikrogramów formoterolu.

### *Metabolizm*

Formoterol jest szeroko metabolizowany, a najważniejszy szlak obejmuje bezpośrednie sprzężanie z fenolową grupą hydroksylową. Koniugat kwasu glukuronowego jest nieczynny. Drugi główny szlak obejmuje O-demetylację, a następnie sprzężanie z fenolową grupą 2'-hydroksylową. Izoenzymy cytochromu P450 – CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 – biorą udział w O-demetylacji formoterolu. Wątroba wydaje się być głównym miejscem metabolizmu. W istotnych terapeutycznie stężeniach formoterol nie hamuje enzymów CYP450.

### *Eliminacja*

Całkowite wydalanie formoterolu z moczem po jednorazowej inhalacji suchego proszku z inhalatora zwiększało się liniowo w zakresie dawek 12-96 mikrogramów. Średnio 8% dawki było wydalane w postaci niezmienionej, natomiast 25% jako formoterol całkowity. Na podstawie stężeń w osoczu mierzonych po inhalacji pojedynczej dawki 120 mikrogramów przez 12 zdrowych osób, średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji oznaczono jako 10 godzin. Enancjomery (R,R) i (S,S) stanowiły odpowiednio około 40% i 60% niezmienionej substancji czynnej wydalanej z moczem. Względna proporcja obu enancjomerów pozostawała stała w badanym zakresie dawek i nie było dowodów na względną kumulację jednego enancjomeru w stosunku do drugiego po wielokrotnym dawkowaniu. Po podaniu doustnym (40 do 80 mikrogramów) zdrowym osobom, 6% do 10% dawki odzyskano w moczu w postaci niezmienionej substancji czynnej; w postaci glukuronidu odzyskano maksymalnie 8% dawki. Łącznie 67% doustnej dawki formoterolu jest wydalane z moczem (głównie w postaci metabolitów), a pozostała część z kałem. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie badano farmakokinetyki formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na to, że formoterol jest głównie eliminowany w procesach metabolizmu wątrobowego, można się spodziewać zwiększonego narażenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

## Glikopironium

### *Wchłanianie i dystrybucja*

Glikopironium ma budowę czwartorzędowej soli amoniowej, co ogranicza jego przenikanie przez błony biologiczne i powoduje powolne, zmienne i niekompletne wchłanianie z przewodu pokarmowego. Po inhalacji glikopironium biodostępność w płucach wynosiła 10,5% (z podaniem doustnym węgla aktywnego), podczas gdy całkowita biodostępność wynosiła 12,8% (bez doustnego

podania węgla aktywnego), co potwierdza ograniczone wchłanianie z przewodu pokarmowego i wskazuje na to, że ponad 80% ogólnoustrojowego narażenia na glikopironium wynika z wchłaniania w płucach. Po wielokrotnej inhalacji dwa razy na dobę dawek w zakresie od 12,5 do 50 mikrogramów za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego u pacjentów z POChP, glikopironium wykazało liniową farmakokinetykę z niewielką, ogólnoustrojową kumulacją w stanie stacjonarnym (mediana współczynnika kumulacji 2,2-2,5).

Pozorna objętość dystrybucji ( $V_z$ ) inhalowanego glikopironium była większa niż po infuzji dożylniej (*iv.*) (6 420 l wobec z 323 l), co odzwierciedla wolniejszą eliminację po inhalacji.

#### *Metabolizm*

Model metabolizmu glikopironium *in vitro* (mikrosomy wątroby i hepatocyty u ludzi, psów, szczurów, myszy i królików) był podobny wśród gatunków, a głównym procesem metabolicznym była hydroksylacja pierścieni fenylowych lub cyklopentylowych. Wykazano, że CYP2D6 jest jedynym enzymem warunkującym metabolizm glikopironium.

#### *Eliminacja*

Średni okres półtrwania glikopironium u zdrowych ochotników po wstrzyknięciu *iv.* wynosił około 6 godzin, natomiast po inhalacji u pacjentów z POChP wynosił od 5 do 12 godzin w stanie stacjonarnym. Po pojedynczym wstrzyknięciu *iv.* glikopironium 40% dawki było wydalane z moczem w ciągu 24 godzin. U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie glikopironium w dawce powtarzanej dwa razy na dobę, frakcja dawki wydalanej z moczem wynosiła od 13,0% do 14,5% w stanie stacjonarnym. Średni klirens nerkowy w zakresie badanych dawek był podobny po inhalacji jednorazowej, jak i wielokrotnej (zakres 281-396 ml/min).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Bezpieczeństwo farmakologiczne

W badaniu podania wziewnego u psów ocenianych metodą telemetryczną układ krążenia był głównym układem docelowym doraźnego działania produktu leczniczego Trimbrow (zwiększenie częstości akcji serca, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zmiany w EKG przy większych dawkach). Działania te były prawdopodobnie związane głównie z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu i aktywnością przeciwmuskarynową glikopironium. Nie uzyskano dowodów na działania nadaddytywne potrójnego skojarzenia w porównaniu z pojedynczymi substancjami.

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach wielokrotnego podawania wziewnego produktu leczniczego Trimbrow u szczurów i psów przez okres do 13 tygodni główne zaobserwowane zmiany były związane z działaniem na układ immunologiczny (prawdopodobnie z powodu ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów beklometazonu dipropionianu i jego czynnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu) oraz na układ krążenia (prawdopodobnie związane z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu i aktywnością przeciwmuskarynową glikopironium). Profil toksykologiczny potrójnego skojarzenia odzwierciedlał profil poszczególnych substancji czynnych bez znacznego zwiększenia działania toksycznego i bez nieoczekiwanych wyników.

#### Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Uznano, że beklometazonu dipropionian/beklometazonu 17-monopropionian jest odpowiedzialny za toksyczny wpływ na rozród u szczurów, taki jak zmniejszenie odsetka poczęć, wskaźnika płodności, wczesnych parametrów rozwoju zarodka (utrata implantacji), opóźnienie kostnienia i zwiększona częstość występowania zmian trzewnych; natomiast działanie tokolityczne i przeciwmuskarynowe, przypisane aktywności beta-2-adrenergicznej formoterolu i aktywności przeciwmuskarynowej glikopironium, dotyczyły ciężarnych samic szczurów w późnej fazie ciąży i (lub) wczesnej fazie laktacji, prowadząc do utraty młodych.







**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14/01/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Austria

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA POJEDYNCZEGO

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimbow, 87+5+9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór

beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dostarczona dawka zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: etanol bezwodny, kwas solny, gaz nośny: norfluran.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **60 rozpyleń.**

1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **120 rozpyleń.**

1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **180 rozpyleń.**

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)



Pojemnik ciśnieniowy zawierający 60 rozpyleń:

**Po wydaniu:**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 2 miesiące.

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 120 i 180 rozpyleń:

**Po wydaniu:**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 4 miesiące.

**Data wydania**

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

**Przed wydaniem:**

Przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1208/001

EU/1/17/1208/002

EU/1/17/1208/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Trimbow 87+5+9 µg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (zawiera Blue Box)

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimbow, 87+5+9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór

beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dostarczona dawka zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: etanol bezwodny, kwas solny, gaz nośny: norfluran.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

Opakowanie zbiorcze: **240 rozpyleń** (2 pojemniki ciśnieniowe zawierające 120 rozpyleń każdy)

Opakowanie zbiorcze: **360 rozpyleń** (3 pojemniki ciśnieniowe zawierające 120 rozpyleń każdy)

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**Po wydaniu:**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 4 miesiące.

**Data wydania**

Zapisać datę wydania również na każdym poszczególnym opakowaniu.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

**Przed wydaniem:**

Przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Włochy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Trimbow 87+5+9 µg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (NIE ZAWIERA BLUE BOX)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trimbow, 87+5+9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór  
beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda dostarczona dawka zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: etanol bezwodny, kwas solny, gaz nośny: norfluran.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **120 rozpyleń**.

**Żaden element opakowania zbiorczego nie może być sprzedawany oddzielnie.**

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**Po wydaniu:**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 4 miesiące.

**Data wydania:****9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁĄSCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Włochy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Trimbow 87+5+9 µg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**POJEMNIK ALUMINIOWY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Trimbow, 87+5+9 mikrogramów  
aerazol inhalacyjny

beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

Podanie wziewne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**60 rozpyleń**  
**120 rozpyleń**  
**180 rozpyleń**

**6. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**DOZOWNIK PLASTIKOWY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Trimbow, 87+5+9 µg

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

**4. NUMER SERII**

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA POJEDYNCZEGO

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimbow, 172+5+9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór

beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dostarczona dawka zawiera 172 mikrogramy beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: etanol bezwodny, kwas solny, gaz nośny: norfluran.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **60 rozpyleń.**

1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **120 rozpyleń.**

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 60 rozpyleń:

**Po wydaniu:**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 2 miesiące.

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 120 rozpyleń:

**Po wydaniu:**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 3 miesiące.

**Data wydania**

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

**Przed wydaniem:**

Przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1208/006

EU/1/17/1208/007

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Trimbow 172+5+9 µg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (zawiera Blue Box)

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trimbow, 172+5+9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór

beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dostarczona dawka zawiera 172 mikrogramy beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: etanol bezwodny, kwas solny, gaz nośny: norfluran.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

Opakowanie zbiorcze: **240 rozpyleń** (2 pojemniki ciśnieniowe zawierające 120 rozpyleń każdy)

Opakowanie zbiorcze: **360 rozpyleń** (3 pojemniki ciśnieniowe zawierające 120 rozpyleń każdy)

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Zapisać datę pierwszego użycia na każdym poszczególnym opakowaniu.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

**Przed wydaniem i po wydaniu:**

Przechowywać lodówce.

Należy wyjąć z lodówki jeden inhalator na kilka minut przed użyciem, aby umożliwić ogrzanie się roztworu.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Włochy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1208/008

EU/1/17/1208/009

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Trimbow 172+5+9 µg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (NIE ZAWIERA BLUE BOX)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trimbow, 172+5+9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór  
beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda dostarczona dawka zawiera 172 mikrogramy beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: etanol bezwodny, kwas solny, gaz nośny: norfluran.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **120 rozpyleń**.

**Żaden element opakowania zbiorczego nie może być sprzedawany oddzielnie.**

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP



**Po pierwszym użyciu:**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 3 miesiące.

**Data pierwszego użycia:****9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

**Przed użyciem:** inhalator należy wyjąć z lodówki na kilka minut przed użyciem, aby umożliwić ogrzanie się roztworu.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Trimbow 172+5+9 µg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**POJEMNIK ALUMINIOWY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Trimbow 172+5+9 mikrogramów  
aerazol inhalacyjny

beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

Podanie wziewne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**60 rozpyleń**  
**120 rozpyleń**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**DOZOWNIK PLASTIKOWY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Trimbow 172+5+9 µg

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

**4. NUMER SERII**

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Trimbow, 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór

beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Trimbow i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trimbow
3. Jak stosować lek Trimbow
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trimbow
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Trimbow i w jakim celu się go stosuje

Trimbow jest lekiem pomagającym w oddychaniu i zawierającym trzy substancje czynne:

- beklometazonu dipropionian,
- formoterolu fumaran dwuwodny oraz
- glikopironium.

Beklometazonu dipropionian należy do grupy leków zwanych kortykosteroidami, które działają w celu zmniejszenia obrzęku i podrażnienia płuc.

Formoterol i glikopironium są lekami zwanymi długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Działają one w różny sposób w celu rozkurczenia mięśni w drogach oddechowych, dzięki czemu rozszerzają drogi oddechowe i ułatwiają oddychanie.

Regularne leczenie tymi trzema substancjami czynnymi pomaga w złagodzeniu i zapobieganiu objawom, takim jak: duszność, świszczący oddech i kaszel u dorosłych pacjentów z obturacyjną chorobą płuc.

Lek Trimbow jest stosowany w regularnym leczeniu:

- przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) u dorosłych,
- astmy u dorosłych.

Lek Trimbow może zmniejszać częstość zaostrzeń (nasilenie objawów) objawów POChP i astmy. POChP jest ciężką, przewlekłą chorobą, w której drogi oddechowe ulegają zablokowaniu, a pęcherzyki płucne ulegają uszkodzeniu, co prowadzi do trudności w oddychaniu.

Astma jest ciężką, przewlekłą chorobą, w której dochodzi do skurczu mięśni otaczających drogi oddechowe (skurcz oskrzeli) oraz do ich obrzęku i podrażnienia (stan zapalny). Objawy pojawiają się i ustępują oraz obejmują duszność, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej i kaszel.

Lek Trimbow należy stosować codziennie, a nie tylko w przypadku występowania problemów z oddychaniem lub innych objawów astmy. Zapewni to prawidłową kontrolę astmy. Leku nie należy stosować w celu złagodzenia nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trimbow**

### **Kiedy nie stosować leku Trimbow**

Jeśli pacjent ma uczulenie na beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny i glikopironium lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6.).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Trimbow stosuje się w obturacyjnej chorobie płuc jako leczenie podtrzymujące. Nie należy stosować tego leku do leczenia nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu.

### **Jeśli pogorszy się oddychanie**

Jeśli u pacjenta zaraz po wdychu leku nasili się duszność lub wystąpi świszczący oddech (oddychanie ze świstem), należy przerwać stosowanie inhalatora z lekiem Trimbow i niezwłocznie zastosować inhalator z szybko działającym „lekiem doraźnym”. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz oceni objawy u pacjenta i w razie konieczności rozpocznie inne leczenie. Patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

### **Jeśli nasili się choroba płuc**

Jeśli objawy się nasila lub są trudne do opanowania (np. jeśli pacjent częściej stosuje osobny inhalator z „lekiem doraźnym”) lub jeśli inhalator z „lekiem doraźnym” nie zmniejsza objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Może nasilać chorobę płuc i lekarz może zalecić inne leczenie.

### **Przed rozpoczęciem stosowania leku Trimbow należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:**

- jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy z sercem, takie jak dusznica bolesna (ból serca, ból w klatce piersiowej), niedawno przeżyty zawał serca (zawał mięśnia sercowego), niewydolność serca, zwężenie tętnic wokół serca (choroba wieńcowa), choroba zastawek serca lub inne choroby serca, lub jeśli występuje u niego choroba zwana kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (zwaną również HOCM, ang. *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*, stan, w którym mięsień sercowy jest nieprawidłowy);
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia rytmu serca, takie jak nieregularne tętno, szybkie tętno lub kołatanie serca, lub jeśli stwierdzono, że zapis czynności serca (EKG) jest nieprawidłowy;
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnic (znane również jako miażdżycza tętnic), wysokie ciśnienie krwi lub jeśli u pacjenta występuje tętniak (nieprawidłowe wybrzuszenie ściany naczynia krwionośnego);
- jeśli u pacjenta występuje nadczynność tarczycy;
- jeśli pacjent ma małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia). Skojarzenie leku Trimbow z niektórymi innymi lekami stosowanymi w chorobach płuc lub takimi lekami jak diuretyki (leki moczopędne, stosowane w leczeniu chorób serca lub wysokiego ciśnienia krwi) może powodować znaczne zmniejszenie stężenia potasu we krwi. Dlatego lekarz od czasu do czasu może zalecić kontrolę stężenia potasu we krwi;
- jeśli pacjent ma jakąkolwiek chorobę wątroby lub nerek;

- jeśli pacjent ma cukrzycę. Duże dawki formoterolu mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi i dlatego podczas rozpoczynania stosowania tego leku i od czasu do czasu podczas leczenia konieczne może być przeprowadzenie dodatkowych badań krwi w celu sprawdzenia stężenia cukru we krwi;
- jeśli pacjent ma guz nadnercza (znany jako guz chromochłonny);
- jeśli pacjent ma być poddany znieczuleniu; w zależności od rodzaju znieczulenia, może być konieczne przerwanie stosowania leku Trimbow na co najmniej 12 godzin przed znieczuleniem;
- jeśli pacjent jest lub był kiedykolwiek leczony na gruźlicę lub jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie klatki piersiowej;
- jeśli pacjent ma zaburzenia oczu zwane jaskrą z wąskim kątem przesączania;
- jeśli pacjent ma trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie jamy ustnej lub gardła.

Jeśli którekolwiek z powyższych ostrzeżeń dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Trimbow należy omówić to z lekarzem.

Jeśli pacjent ma obecnie lub miał w przeszłości problemy zdrowotne lub jakiegokolwiek alergię lub jeśli ma wątpliwości, czy może stosować lek Trimbow, przed rozpoczęciem stosowania inhalatora z lekiem Trimbow należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

### **Jeśli pacjent stosuje już lek Trimbow**

Jeśli pacjent stosuje lek Trimbow lub duże dawki innych kortykosteroidów wziewnych przez dłuższy czas i znajdzie się w sytuacji stresu (np. przyjęcie do szpitala po wypadku, po poważnym urazie lub przed operacją) może być konieczne podanie pacjentowi większej dawki tego leku. W takiej sytuacji może być konieczne zwiększenie dawki kortykosteroidów przez lekarza, aby pacjent poradził sobie z sytuacją stresu. Lekarz może przepisać je w postaci tabletek lub wstrzyknięć.

Jeśli u pacjenta wystąpi nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy skontaktować się z lekarzem.

### **Dzieci i młodzież**

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Trimbow a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków podobnych do leku Trimbow, stosowanych w chorobie płuc.

Niektóre leki mogą nasilić działanie leku Trimbow i lekarz może chcieć uważnie monitorować stan pacjenta przyjmującego takie leki (w tym niektóre leki na HIV: rytonawir, kobicystat).

**Nie stosować tego leku z lekiem blokującym receptory beta** (stosowanym w leczeniu określonych chorób serca, takich jak dusznica bolesna lub do zmniejszenia ciśnienia krwi), chyba że lekarz wybrał lek beta-adrenolityczny, który nie wpływa na oddychanie. Leki beta-adrenolityczne (w tym leki blokujące receptory beta, w postaci kropli do oczu) mogą osłabiać działanie formoterolu lub powodować, że nie będzie działać wcale. Z drugiej strony, stosowanie innych leków pobudzających receptory beta-2 (działających w taki sam sposób jak formoterol) może nasilić działanie formoterolu.

### **Jednoczesne stosowanie leku Trimbow z:**

- lekami stosowanymi w leczeniu
  - nieprawidłowego rytmu serca (chinidyna, dyzopiramid, prokainamid),



- reakcji alergicznych (leki przeciwhistaminowe),
  - objawów depresji lub zaburzeń psychicznych, takimi jak inhibitory monoaminoooksydazy (na przykład fenelzyna i izokarboksazyd), z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (na przykład amitryptylina i imipramina) lub fenotiazynami
- może powodować pewne zmiany w elektrokardiogramie (EKG, zapis czynności serca). Może również zwiększyć się ryzyko zaburzeń rytmu serca (komorowe zaburzenia rytmu);
- lekami stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona (lewodopa), w leczeniu niedoczynności tarczycy (lewotyroksyna), z lekami zawierającymi oksytocynę (powodującą skurcze macicy) i z alkoholem może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych formoterolu na serce;
  - inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO), w tym z lekami o podobnych właściwościach jak furazolidon i prokarbazyna, stosowanymi w leczeniu zaburzeń psychicznych, może powodować zwiększenie ciśnienia krwi;
  - lekami stosowanymi w leczeniu chorób serca (digoksyna) może powodować zmniejszenie stężenia potasu we krwi; może to zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń rytmu serca;
  - innymi lekami stosowanymi w leczeniu obturacyjnej choroby płuc (teofilina, aminofilina lub kortykosteroidy) i z lekami moczopędnymi może również powodować zmniejszenie stężenia potasu;
  - niektórymi lekami znieczulającymi może zwiększyć ryzyko zaburzeń rytmu serca;
  - disulfiramem, lekiem stosowanym w leczeniu osób z alkoholizmem (problemami dotyczącymi picia alkoholu), lub z metronidazolem, antybiotykiem stosowanym w leczeniu zakażeń w organizmie, może powodować działania niepożądane (np. nudności, wymioty, ból brzucha) z powodu niewielkiej ilości alkoholu zawartej w leku Trimbow.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lek Trimbow należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy zalecił tak lekarz. Zaleca się unikanie stosowania leku Trimbow podczas porodu ze względu na hamujące działanie formoterolu na skurcze macicy.

Nie należy stosować leku Trimbow podczas karmienia piersią. Pacjentka i lekarz muszą podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie lekiem Trimbow lub z niego zrezygnować, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla pacjentki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie jest prawdopodobne, aby lek Trimbow wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Lek Trimbow zawiera etanol**

Ten lek zawiera 8,856 mg alkoholu (etanolu) w każdym rozpyleniu, co jest równoważne 17,172 mg na dawkę składającą się z dwóch rozpyleń. Ilość alkoholu w dwóch rozpyleniach tego leku jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub wina. Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

### 3. Jak stosować lek Trimbrow

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **Dorośli**

Zalecana dawka to dwa rozpylenia rano i dwa rozpylenia wieczorem.

Nie należy stosować większej dawki leku niż zalecona przez lekarza.

Lek Trimbrow należy stosować codziennie, nawet w przypadku braku objawów astmy.

Leku nie należy stosować w celu złagodzenia nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu.

Jeśli pacjent uważa, że lek jest niezbyt skuteczny, powinien zwrócić się do lekarza.

Jeśli wcześniej pacjent stosował inny inhalator zawierający beklometazonu dipropionian, należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ skuteczna dawka beklometazonu dipropionianu zawarta w leku Trimbrow w leczeniu obturacyjnej choroby płuc może być mniejsza niż w przypadku innych inhalatorów.

#### **Droga podania**

Lek Trimbrow jest przeznaczony do podawania wziewnego.

Lek należy wdychać przez usta, co spowoduje dostarczenie leku bezpośrednio do płuc.

Lek ten znajduje się w pojemniku ciśnieniowym w plastikowym inhalatorze z ustnikiem.

Lek Trimbrow jest dostępny w trzech wielkościach pojemników:

- pojemnik dostarczający 60 rozpyleń
- pojemnik dostarczający 120 rozpyleń
- pojemnik dostarczający 180 rozpyleń

#### Jeśli pacjentowi przepisano pojemnik dostarczający 60 rozpyleń lub 120 rozpyleń

W tylnej części inhalatora znajduje się licznik, który wskazuje, ile rozpyleń pozostało. Każdorazowe naciśnięcie pojemnika ciśnieniowego powoduje rozpylenie leku, a licznik pokazuje o jedno rozpylenie mniej. Należy uważać, aby nie upuścić inhalatora, ponieważ może to spowodować odliczenie kolejnego rozpylenia.

#### Jeśli pacjentowi przepisano pojemnik dostarczający 180 rozpyleń

W tylnej części inhalatora znajduje się wskaźnik, który wskazuje, ile rozpyleń pozostało. Każdorazowe naciśnięcie pojemnika ciśnieniowego powoduje rozpylenie leku, a wskaźnik - nieznacznie się obraca. Liczba pozostałych rozpyleń jest wskazywana w odstępach co 20. Należy uważać, aby nie upuścić inhalatora, ponieważ może to spowodować odliczenie kolejnego rozpylenia.

#### **Testowanie inhalatora**

Przed pierwszym użyciem inhalatora należy sprawdzić, zgodnie z poniższą instrukcją, czy działa on prawidłowo.

1. W zależności od przepisanej pacjentowi wielkości pojemnika, sprawdzić, czy licznik rozpyleń wskazuje 61 lub 121 lub czy wskaźnik rozpyleń wskazuje 180
2. Zdjąć osłonę ochronną z ustnika
3. Trzymać inhalator w pozycji pionowej z ustnikiem na dole
4. Skierować ustnik z dala od siebie i mocno nacisnąć pojemnik ciśnieniowy, aby uwolnić jedno rozpylenie

5. Sprawdzić licznik rozpyleń lub wskaźnik rozpyleń. Jeśli inhalator jest testowany po raz pierwszy, licznik powinien wskazywać:

**60**  
- w przypadku stosowania pojemnika dostarczającego 60 rozpyleń



**120**  
- w przypadku stosowania pojemnika dostarczającego 120 rozpyleń



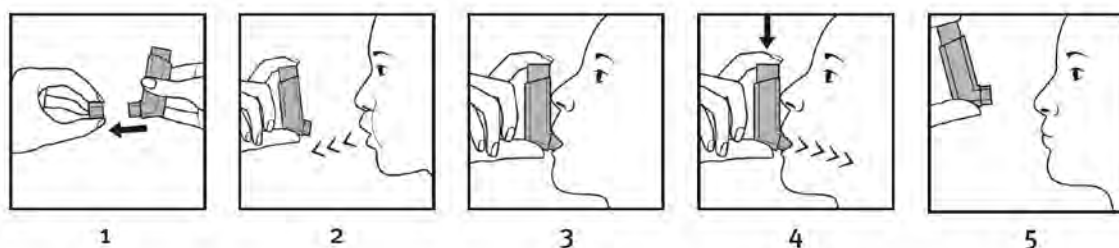
**180**  
- w przypadku stosowania pojemnika dostarczającego 180 rozpyleń



### Jak używać inhalatora

Podczas inhalacji należy stać lub siedzieć.

WAŻNE: czynności w punktach od 2 do 5 nie należy wykonywać zbyt szybko.



1. Zdjąć osłonę ochronną z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu, brudu oraz wszelkich zanieczyszczeń.
2. Wykonać wydech najwolniej jak to możliwe i jak najgłębiej, aby opróżnić płuca.
3. Trzymać inhalator pionowo, do dołu ustnikiem, który należy umieścić między zębami, nie gryząc go. Następnie należy objąć ustnik wargami, przy czym język powinien leżeć płasko pod ustnikiem.
4. Wykonać powolny i głęboki wdech przez usta, aby wypełnić płuca powietrzem (co powinno trwać około 4-5 sekund). Bezpośrednio po rozpoczęciu wdechu mocno nacisnąć na górną część pojemnika ciśnieniowego w celu uwolnienia jednego rozpylenia.
5. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, a następnie wyjąć inhalator z ust i powoli wydychać powietrze. Nie należy wydychać powietrza do inhalatora.
6. Sprawdzić, czy licznik (60/120 rozpyleń) wskazuje o jedno rozpylenie mniej lub czy wskaźnik (180 rozpyleń) nieznacznie się obrócił.

Podczas drugiego rozpylenia, należy trzymać inhalator w pozycji pionowej przez około pół minuty, a następnie powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 5.

Jeśli widać „mgiełkę” wydostającą się z górnej części inhalatora lub z boków ust, oznacza to, że lek Trimbów nie dostanie się do płuc, tak jak trzeba. Należy przyjąć kolejne rozpylenie, postępując zgodnie z instrukcjami od punktu 2.

Po użyciu nałożyć ponownie osłonę ochronną.

Aby zapobiec zakażeniu grzybiczemu w jamie ustnej i gardle, należy wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby szczoteczką po każdym użyciu inhalatora.

### *Kiedy uzyskać nowy inhalator*

Należy mieć przygotowany nowy inhalator, gdy licznik lub wskaźnik wskazuje liczbę 20. Należy przestać używać inhalatora, gdy licznik lub wskaźnik pokazuje 0, ponieważ ilość leku pozostała w inhalatorze może nie wystarczyć, aby uwolnić pełne rozpylenie.

Jeśli pacjent ma słaby chwyt, może być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach: palce wskazujące należy umieścić na górnej części inhalatora, a obydwie kciuki na dolnej części inhalatora.

Jeśli pacjentowi jest trudno stosować inhalator podczas wdechu, może korzystać z komory inhalacyjnej AeroChamber Plus. Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą na temat tego urządzenia.

Ważne jest, aby przeczytać ulotkę dołączoną do komory inhalacyjnej AeroChamber Plus i postępować dokładnie zgodnie z instrukcją jej użycia i czyszczenia.

### **Czyszczenie inhalatora Trimbow**

Inhalator należy czyścić raz w tygodniu.

1. Nie należy wyjmować pojemnika ciśnieniowego z inhalatora ani używać wody lub innych płynów do czyszczenia inhalatora.
2. Zdjąć osłonę ochronną z ustnika, ściągając ją z inhalatora.
3. Wyrzucić wewnętrzną i zewnętrzną stronę ustnika oraz inhalatora czystą, suchą ściereczką lub chusteczką.
4. Nałożyć ponownie osłonę ochronną ustnika.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trimbow**

Ważne jest, aby przyjmować dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przyjmować dawki większej od przepisanej bez konsultacji z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trimbow może spowodować wystąpienie działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę leku Trimbow i jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów. Lekarz może chcieć wykonać określone badania krwi.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

### **Pominięcie zastosowania leku Trimbow**

Pacjent powinien zastosować lek, jak tylko sobie o tym przypomni. Jeśli zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować dawki, którą pominięto, tylko następną dawkę we właściwym czasie. Nie przyjmować podwójnej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Trimbow**

Ważne jest, aby stosować lek Trimbow codziennie. Pacjent nie powinien przerywać stosowania leku Trimbow ani zmniejszać dawki, nawet jeśli czuje się lepiej lub nie ma żadnych objawów choroby. Jeśli pacjent chce to zrobić, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bezpośrednio po zastosowaniu leku Trimbow może nasilić się duszność i wystąpić świszczący oddech; jest to znane jako paradoksalny skurcz oskrzeli (może wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów). Należy wówczas przerwać stosowanie leku Trimbow i użyć inhalatora z szybko działającym „lekiem doraźnym”, aby leczyć duszność i świszczący oddech. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi

- jeśli wystąpią reakcje alergiczne, takie jak alergie skórne, pokrzywka, świąd skóry, wysypka skórna (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów), zaczerwienienie skóry, obrzęk skóry lub błon śluzowych, szczególnie w okolicy oczu, twarzy, warg i gardła (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów);
- jeśli wystąpi ból lub dyskomfort oka, tymczasowe niewyraźne widzenie, widoczne „aureole” wokół przedmiotów lub barwne obrazy, w połączeniu z zaczerwienieniem oczu; mogą to być objawy ostrego napadu jaskry z wąskim kątem przesączania (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas stosowania leku Trimbrow wystąpią którekolwiek z następujących objawów, ponieważ mogą to być objawy zakażenia płuc (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów z obturacyjną chorobą płuc):

- gorączka lub dreszcze,
- zwiększone wytwarzanie śluzu, zmiana barwy śluzu,
- nasilony kaszel lub nasilone trudności w oddychaniu.

**Możliwe działania niepożądane** są wymienione poniżej w zależności od ich częstości występowania.

**Często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów)

- ból gardła
- katar lub zatłoczony nos i kichanie
- zakażenia grzybicze jamy ustnej; płukanie jamy ustnej i gardła wodą i mycie zębów szczoteczką bezpośrednio po inhalacji może pomóc w zapobieganiu tym działaniom niepożądanym
- chrypka
- ból głowy
- zakażenie dróg moczowych.

**Niezbyt często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów)

- grypa
- zapalenie zatok przynosowych
- swędzący, zakatarzony lub zatkany nos
- zakażenia grzybicze gardła lub przełyku
- zakażenia grzybicze pochwy
- niepokój
- drżenie
- zawroty głowy
- nieprawidłowe lub zmniejszone odczuwanie smaku
- drętwienie
- zapalenie ucha
- nieregularne bicie serca
- zmiany w elektrokardiogramie (zapis pracy serca)
- niezwykle szybkie bicie serca i zaburzenia rytmu serca
- kołatanie serca (odczuwanie nieprawidłowego bicia serca)
- zaczerwienienie twarzy
- zwiększony przepływ krwi do niektórych tkanek w organizmie
- atak astmy
- kaszel i kaszel z odkrztuszaniem
- podrażnienie gardła
- krwawienia z nosa
- zaczerwienienie gardła
- suchość w jamie ustnej
- biegunka
- trudności w połykaniu
- nudności
- rozstrój żołądka
- dolegliwości żołądkowe po posiłkach
- uczucie pieczenia warg
- próchnica zębów
- wysypka, pokrzywka, świąd skóry
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia
- zwiększona potliwość
- skurcze mięśni i bóle mięśni
- ból rąk lub nóg
- ból mięśni, kości lub stawów klatki piersiowej
- zmęczenie
- podwyższenie ciśnienia krwi
- zmniejszenie zawartości niektórych składników krwi: liczby białych krwinek zwanych granulocytami, stężenia potasu lub kortyzolu
- zwiększenie zawartości niektórych składników krwi: glukozy, białka C-reaktywnego, liczby płytek krwi, insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych lub ketonów.

**Rzadko** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów)

- zakażenia grzybicze klatki piersiowej
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia snu (skrócenie lub wydłużenie)
- miazdzący ból w klatce piersiowej
- uczucie pominiętego uderzenia serca lub dodatkowych uderzeń serca, niezwykle powolne bicie serca
- nasilenie astmy
- wyciek krwi z naczynia krwionośnego do otaczających je tkanek
- obniżenie ciśnienia krwi
- osłabienie
- ból w tylnej części jamy ustnej i gardła
- zapalenie gardła
- suchość w gardle
- bolesne i częste oddawanie moczu
- trudności i ból podczas oddawania moczu
- zapalenie nerek.

**Bardzo rzadko** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów)

- zmniejszenie liczby krwinek zwanych płytkami krwi
- uczucie bezdechu lub duszności
- obrzęk dłoni i stóp
- opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

**Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- nieostre widzenie.

### **Stosowanie wziewne dużych dawek kortykosteroidów przez długi czas może bardzo rzadko spowodować wystąpienie działania na organizm:**

- zaburzenia czynności nadnerczy (zahamowanie czynności nadnerczy)
- zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ścięczenie kości)
- zmętnienie soczewek oczu (zaćma).

Trimbow nie zawiera dużej, przyjmowanej wziewnie dawki kortykosteroidów, jednak lekarz może od czasu do czasu zalecić pomiar stężenia kortyzolu we krwi.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić także podczas wziewnego stosowania przez długi czas dużych dawek kortykosteroidów, ale obecnie ich częstość występowania nie jest znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- depresja
- uczucie zmartwienia, nerwowości, nadmiernego pobudzenia lub rozdrażnienia.

Te działania mogą częściej występować u dzieci.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Trimbow**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po skrócie (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwaj pojemnika ciśnieniowego.

#### Przed wydaniem:

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

#### Po wydaniu (otrzymaniu leku od farmaceuty):

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 60 rozpyleń:

Przechowywać inhalator w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 2 miesiące.

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 120 (z opakowania pojedynczego lub zbiorczego) i 180 rozpyleń:

Przechowywać inhalator w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 4 miesiące.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Trimbow**

Substancjami czynnymi leku są: beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny i glikopironium.

Każda dostarczona dawka (rozpylenie opuszczające ustnik) zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironowego bromku).

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironowego bromku).

Pozostałe składniki to: etanol bezwodny (patrz punkt 2), kwas solny, gaz nośny: norfluran.

### **Jak wygląda lek Trimbow i co zawiera opakowanie**

Lek Trimbow jest aerozolem inhalacyjnym, roztworem.

Lek Trimbow znajduje się w pojemniku ciśnieniowym (powlekanym aluminium) z zaworem dozującym. Pojemnik ciśnieniowy jest umieszczony w plastikowym inhalatorze. Zawiera on ustnik wyposażony w plastikową osłonę ustnika oraz licznik (pojemniki zawierające 60 i 120 rozpyleń) lub wskaźnik (pojemniki zawierające 180 rozpyleń).

Każde opakowanie zawiera jeden pojemnik ciśnieniowy, dostarczający 60 rozpyleń, 120 rozpyleń lub 180 rozpyleń. Ponadto dostępne są opakowania zbiorcze zawierające 240 rozpyleń (2 pojemniki ciśnieniowe, dostarczające po 120 rozpyleń) lub 360 rozpyleń (3 pojemniki ciśnieniowe, dostarczające po 120 rozpyleń).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

### **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 Italia S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:** 01/2021

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Trimbow 172 mikrogramy + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór

beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Trimbow i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trimbow
3. Jak stosować lek Trimbow
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trimbow
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Trimbow i w jakim celu się go stosuje

Trimbow jest lekiem pomagającym w oddychaniu i zawierającym trzy substancje czynne:

- beklometazonu dipropionian,
- formoterolu fumaran dwuwodny oraz
- glikopironium.

Beklometazonu dipropionian należy do grupy leków zwanych kortykosteroidami, które działają w celu zmniejszenia obrzęku i podrażnienia płuc.

Formoterol i glikopironium są lekami zwanymi długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Działają one w różny sposób w celu rozkurczenia mięśni w drogach oddechowych, dzięki czemu rozszerzają drogi oddechowe i ułatwiają oddychanie.

Regularne leczenie tymi trzema substancjami czynnymi pomaga w złagodzeniu i zapobieganiu objawom, takim jak: duszność, świszczący oddech i kaszel u dorosłych pacjentów z obturacyjną chorobą płuc.

Lek Trimbow jest stosowany w regularnym leczeniu astmy u dorosłych.

Lek Trimbow może zmniejszać częstość zaostrzeń (nasilenia objawów) objawów astmy. Astma jest ciężką, przewlekłą chorobą, w której dochodzi do skurczu mięśni otaczających drogi oddechowe (skurcz oskrzeli) oraz do ich obrzęku i podrażnienia (stan zapalny). Objawy pojawiają się i ustępują oraz obejmują duszność, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej i kaszel.

Lek Trimbow należy stosować codziennie, a nie tylko w przypadku występowania problemów z oddychaniem lub innych objawów astmy. Zapewni to prawidłową kontrolę astmy. Leku nie należy stosować w celu złagodzenia nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trimbow

### Kiedy nie stosować leku Trimbow

Jeśli pacjent ma uczulenie na beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny i glikopironium lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6.).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Trimbow stosuje się w obturacyjnej chorobie płuc jako leczenie podtrzymujące. Nie należy stosować tego leku do leczenia nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu.

### Jeśli pogorszy się oddychanie

Jeśli u pacjenta zaraz po wdychu leku nasili się duszność lub wystąpi świszczący oddech (oddychanie ze świstem), należy przerwać stosowanie inhalatora z lekiem Trimbow i niezwłocznie zastosować inhalator z szybko działającym „lekiem doraźnym”. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz oceni objawy u pacjenta i w razie konieczności rozpocznie inne leczenie. Patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

### Jeśli nasili się choroba płuc

Jeśli objawy się nasilią lub są trudne do opanowania (np. jeśli pacjent częściej stosuje osobny inhalator z „lekiem doraźnym”) lub jeśli inhalator z „lekiem doraźnym” nie zmniejsza objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Może nasilać chorobę płuc i lekarz może zalecić inne leczenie.

### Przed rozpoczęciem stosowania leku Trimbow należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy z sercem, takie jak dusznica bolesna (ból serca, ból w klatce piersiowej), niedawno przeżyty zawał serca (zawał mięśnia sercowego), niewydolność serca, zwężenie tętnic wokół serca (choroba wieńcowa), choroba zastawek serca lub inne choroby serca, lub jeśli występuje u niego choroba zwana kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (zwaną również HOCM, ang. *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*, stan, w którym mięsień sercowy jest nieprawidłowy);
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia rytmu serca, takie jak nieregularne tętno, szybkie tętno lub kołatanie serca, lub jeśli stwierdzono, że zapis czynności serca (EKG) jest nieprawidłowy;
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnic (znane również jako miażdżycza tętnic), wysokie ciśnienie krwi lub jeśli u pacjenta występuje tętniak (nieprawidłowe wybrzuszenie ściany naczynia krwionośnego);
- jeśli u pacjenta występuje nadczynność tarczycy;
- jeśli pacjent ma małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia). Skojarzenie leku Trimbow z niektórymi innymi lekami stosowanymi w chorobach płuc lub takimi lekami jak diuretyki (leki moczopędne, stosowane w leczeniu chorób serca lub wysokiego ciśnienia krwi) może powodować znaczne zmniejszenie stężenia potasu we krwi. Dlatego lekarz od czasu do czasu może zalecić kontrolę stężenia potasu we krwi;
- jeśli pacjent ma jakąkolwiek chorobę wątroby lub nerek;
- jeśli pacjent ma cukrzycę. Duże dawki formoterolu mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi i dlatego podczas rozpoczynania stosowania tego leku i od czasu do czasu podczas leczenia konieczne może być przeprowadzenie dodatkowych badań krwi w celu sprawdzenia stężenia cukru we krwi;

- jeśli pacjent ma guz nadnercza (znany jako guz chromochłonny);
- jeśli pacjent ma być poddany znieczuleniu; w zależności od rodzaju znieczulenia, może być konieczne przerwanie stosowania leku Trimbow na co najmniej 12 godzin przed znieczuleniem;
- jeśli pacjent jest lub był kiedykolwiek leczony na gruźlicę lub jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie klatki piersiowej;
- jeśli pacjent ma zaburzenia oczu zwane jaskrą z wąskim kątem przesączania;
- jeśli pacjent ma trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie jamy ustnej lub gardła.

Jeśli którekolwiek z powyższych ostrzeżeń dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Trimbow należy omówić to z lekarzem.

Jeśli pacjent ma obecnie lub miał w przeszłości problemy zdrowotne lub jakiekolwiek alergie lub jeśli ma wątpliwości, czy może stosować lek Trimbow, przed rozpoczęciem stosowania inhalatora z lekiem Trimbow należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

### **Jeśli pacjent stosuje już lek Trimbow**

Jeśli pacjent stosuje lek Trimbow lub duże dawki innych kortykosteroidów wziewnych przez dłuższy czas i znajdzie się w sytuacji stresu (np. przyjęcie do szpitala po wypadku, po poważnym urazie lub przed operacją) może być konieczne podanie pacjentowi większej dawki tego leku. W takiej sytuacji może być konieczne zwiększenie dawki kortykosteroidów przez lekarza, aby pacjent poradził sobie z sytuacją stresu. Lekarz może przepisać je w postaci tabletek lub wstrzyknięć.

Jeśli u pacjenta wystąpi nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy skontaktować się z lekarzem.

### **Dzieci i młodzież**

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Trimbow a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków podobnych do leku Trimbow, stosowanych w chorobie płuc.

Niektóre leki mogą nasilić działanie leku Trimbow i lekarz może chcieć uważnie monitorować stan pacjenta przyjmującego takie leki (w tym niektóre leki na HIV: rytonawir, kobicystat).

**Nie stosować tego leku z lekiem blokującym receptory beta** (stosowanym w leczeniu określonych chorób serca, takich jak dusznica bolesna lub do zmniejszenia ciśnienia krwi), chyba że lekarz wybrał lek beta-adrenolityczny, który nie wpływa na oddychanie. Leki beta-adrenolityczne (w tym leki blokujące receptory beta, w postaci kropli do oczu) mogą osłabiać działanie formoterolu lub powodować, że nie będzie działać wcale. Z drugiej strony, stosowanie innych leków pobudzających receptory beta-2 (działających w taki sam sposób jak formoterol) może nasilić działanie formoterolu.

### **Jednoczesne stosowanie leku Trimbow z:**

- lekami stosowanymi w leczeniu
  - nieprawidłowego rytmu serca (chinidyna, dyzopiramid, prokainamid),
  - reakcji alergicznych (leki przeciwhistaminowe),
  - objawów depresji lub zaburzeń psychicznych, takimi jak inhibitory monoaminooksydazy (na przykład fenelzyna i izokarboksazyd), z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (na przykład amitryptylina i imipramina) lub fenotiazynami

może powodować pewne zmiany w elektrokardiogramie (EKG, zapis czynności serca). Może również zwiększyć się ryzyko zaburzeń rytmu serca (komorowe zaburzenia rytmu);

- lekami stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona (lewodopa), w leczeniu niedoczynności tarczycy (lewotyroksyna), z lekami zawierającymi oksytocynę (powodującą skurcze macicy) i z alkoholem może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych formoterolu na serce;
- inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO), w tym z lekami o podobnych właściwościach jak furazolidon i prokarbazyna, stosowanymi w leczeniu zaburzeń psychicznych, może powodować zwiększenie ciśnienia krwi;
- lekami stosowanymi w leczeniu chorób serca (digoksyna) może powodować zmniejszenie stężenia potasu we krwi; może to zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń rytmu serca;
- innymi lekami stosowanymi w leczeniu obturacyjnej choroby płuc (teofilina, aminofilina lub kortykosteroidy) i z lekami moczopędnymi może również powodować zmniejszenie stężenia potasu;
- niektórymi lekami znieczulającymi może zwiększyć ryzyko zaburzeń rytmu serca;
- disulfiramem, lekiem stosowanym w leczeniu osób z alkoholizmem (problemami dotyczącymi picia alkoholu), lub z metronidazolem, antybiotykiem stosowanym w leczeniu zakażeń w organizmie, może powodować działania niepożądane (np. nudności, wymioty, ból brzucha) z powodu niewielkiej ilości alkoholu zawartej w leku Trimbow.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lek Trimbow należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy zalecił tak lekarz. Zaleca się unikanie stosowania leku Trimbow podczas porodu ze względu na hamujące działanie formoterolu na skurcze macicy.

Nie należy stosować leku Trimbow podczas karmienia piersią. Pacjentka i lekarz muszą podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie lekiem Trimbow lub z niego zrezygnować, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla pacjentki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Nie jest prawdopodobne, aby lek Trimbow wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

### **Lek Trimbow zawiera etanol**

Ten lek zawiera 8,856 mg alkoholu (etanolu) w każdym rozpyleniu, co jest równoważne 17,172 mg na dawkę składającą się z dwóch rozpyleń. Ilość alkoholu w dwóch rozpyleniach tego leku jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub wina. Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

## **3. Jak stosować lek Trimbow**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Dorośli**

Zalecana dawka to dwa rozpylenia rano i dwa rozpylenia wieczorem.

Nie należy stosować większej dawki leku niż zalecona przez lekarza.  
Lek Trimbow należy stosować codziennie, nawet w przypadku braku objawów astmy.  
Leku nie należy stosować w celu złagodzenia nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu.

Jeśli pacjent uważa, że lek jest niezbyt skuteczny, powinien zwrócić się do lekarza.  
Jeśli wcześniej pacjent stosował inny inhalator zawierający beklometazonu dipropionian, należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ skuteczna dawka beklometazonu dipropionianu zawarta w leku Trimbow w leczeniu obturacyjnej choroby płuc może być mniejsza niż w przypadku innych inhalatorów.

### **Droga podania**

Lek Trimbow jest przeznaczony do podawania wziewnego.  
Lek należy wdychać przez usta, co spowoduje dostarczenie leku bezpośrednio do płuc.

Lek ten znajduje się w pojemniku ciśnieniowym w plastikowym inhalatorze z ustnikiem.

Lek Trimbow jest dostępny w dwóch wielkościach pojemników:

- pojemnik dostarczający 60 rozpyleń
- pojemnik dostarczający 120 rozpyleń

W tylnej części inhalatora znajduje się licznik, który wskazuje, ile rozpyleń pozostało. Każdorazowe naciśnięcie pojemnika ciśnieniowego powoduje rozpylenie leku, a licznik pokazuje o jedno rozpylenie mniej. Należy uważać, aby nie upuścić inhalatora, ponieważ może to spowodować odliczenie kolejnego rozpylenia.

### **Testowanie inhalatora**

Przed pierwszym użyciem inhalatora należy sprawdzić, zgodnie z poniższą instrukcją, czy działa on prawidłowo.

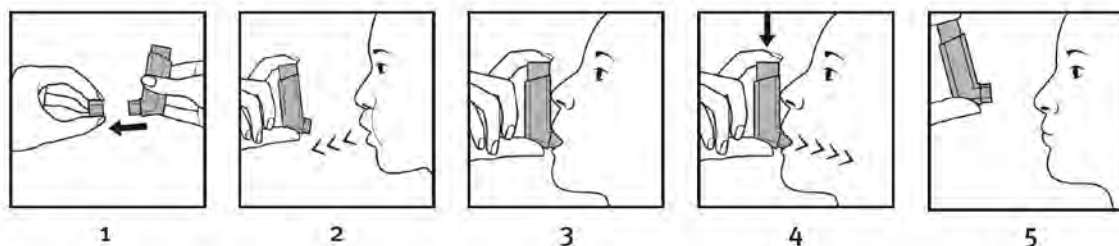
1. W zależności od przepisanej pacjentowi wielkości pojemnika, sprawdzić, czy licznik rozpyleń wskazuje 61 lub 121
2. Zdjąć osłonę ochronną z ustnika
3. Trzymać inhalator w pozycji pionowej z ustnikiem na dole
4. Skierować ustnik z dala od siebie i mocno nacisnąć pojemnik ciśnieniowy, aby uwolnić jedno rozpylenie
5. Sprawdzić licznik. Jeśli inhalator jest testowany po raz pierwszy, licznik powinien wskazywać:



## Jak używać inhalatora

Podczas inhalacji należy stać lub siedzieć.

WAŻNE: czynności w punktach od 2 do 5 nie należy wykonywać zbyt szybko.



1. Zdjąć osłonę ochronną z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu, brudu oraz wszelkich zanieczyszczeń.
2. Wykonać wydech najwolniej jak to możliwe i jak najgłębiej, aby opróżnić płuca.
3. Trzymać inhalator pionowo, do dołu ustnikiem, który należy umieścić między zębami, nie gryząc go. Następnie należy objąć ustnik wargami, przy czym język powinien leżeć płasko pod ustnikiem.
4. Wykonać powolny i głęboki wdech przez usta, aby wypełnić płuca powietrzem (co powinno trwać około 4-5 sekund). Bezpośrednio po rozpoczęciu wdechu mocno nacisnąć na górną część pojemnika ciśnieniowego w celu uwolnienia jednego rozpylenia.
5. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, a następnie wyjąć inhalator z ust i powoli wydychać powietrze. Nie należy wydychać powietrza do inhalatora.
6. Sprawdzić, czy licznik wskazuje o jedno rozpylenie mniej.

Podczas drugiego rozpylenia, należy trzymać inhalator w pozycji pionowej przez około pół minuty, a następnie powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 5.

Jeśli widać „mgiełkę” wydostającą się z górnej części inhalatora lub z boków ust, oznacza to, że lek Trimbrow nie dostanie się do płuc, tak jak trzeba. Należy przyjąć kolejne rozpylenie, postępując zgodnie z instrukcjami od punktu 2.

Po użyciu nałożyć ponownie osłonę ochronną.

Aby zapobiec zakażeniu grzybiczemu w jamie ustnej i gardle, należy wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby szczoteczką po każdym użyciu inhalatora.

### *Kiedy uzyskać nowy inhalator*

Należy mieć przygotowany nowy inhalator, gdy licznik -wskazuje liczbę 20. Należy przestać używać inhalatora, gdy licznik pokazuje 0, ponieważ ilość leku pozostała w inhalatorze może nie wystarczyć, aby uwolnić pełne rozpylenie.

Jeśli pacjent ma słaby chwyt, może być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach: palce wskazujące należy umieścić na górnej części inhalatora, a obydwa kciuki na dolnej części inhalatora.

Jeśli pacjentowi jest trudno stosować inhalator podczas wdechu, może korzystać z komory inhalacyjnej AeroChamber Plus. Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą na temat tego urządzenia.

Ważne jest, aby przeczytać ulotkę dołączoną do komory inhalacyjnej AeroChamber Plus i postępować dokładnie zgodnie z instrukcją jej użycia i czyszczenia.

## Czyszczenie inhalatora Trimbrow

Inhalator należy czyścić raz w tygodniu.

1. Nie należy wyjmować pojemnika ciśnieniowego z inhalatora ani używać wody lub innych płynów do czyszczenia inhalatora.
2. Zdjąć osłonę ochronną z ustnika, ściągając ją z inhalatora.



3. Wyrzeć wewnętrzną i zewnętrzną stronę ustnika oraz inhalatora czystą, suchą ściereczką lub chusteczką.
4. Nałożyć ponownie osłonę ochronną ustnika.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trimbow**

Ważne jest, aby przyjmować dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przyjmować dawki większej od przepisanej bez konsultacji z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trimbow może spowodować wystąpienie działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę leku Trimbow i jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów. Lekarz może chcieć wykonać określone badania krwi.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

#### **Pominięcie zastosowania leku Trimbow**

Pacjent powinien zastosować lek, jak tylko sobie o tym przypomni. Jeśli zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować dawki, którą pominięto, tylko następną dawkę we właściwym czasie. Nie przyjmować podwójnej dawki.

#### **Przerwanie stosowania leku Trimbow**

Ważne jest, aby stosować lek Trimbow codziennie. Pacjent nie powinien przerywać stosowania leku Trimbow ani zmniejszać dawki, nawet jeśli czuje się lepiej lub nie ma żadnych objawów choroby. Jeśli pacjent chce to zrobić, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bezpośrednio po zastosowaniu leku Trimbow może nasilić się duszność i wystąpić świszczący oddech; jest to znane jako paradoksalny skurcz oskrzeli (może wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów). Należy wówczas przerwać stosowanie leku Trimbow i użyć inhalatora z szybko działającym „lekiem doraźnym”, aby leczyć duszność i świszczący oddech. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi

- jeśli wystąpią reakcje alergiczne, takie jak alergie skórne, pokrzywka, świąd skóry, wysypka skórna (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów), zaczerwienienie skóry, obrzęk skóry lub błon śluzowych, szczególnie w okolicy oczu, twarzy, warg i gardła (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów);
- jeśli wystąpi ból lub dyskomfort oka, tymczasowe niewyraźne widzenie, widoczne „aureole” wokół przedmiotów lub barwne obrazy, w połączeniu z zaczerwienieniem oczu; mogą to być objawy ostrego napadu jaskry z wąskim kątem przesączania (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas stosowania leku Trimbow wystąpią którekolwiek z następujących objawów, ponieważ mogą to być objawy zakażenia płuc (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów z obturacyjną chorobą płuc):

- gorączka lub dreszcze,
- zwiększone wytwarzanie śluzu, zmiana barwy śluzu,
- nasilony kaszel lub nasilone trudności w oddychaniu.

**Możliwe działania niepożądane** są wymienione poniżej w zależności od ich częstości występowania.

**Często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów)

- ból gardła
- katar lub zatka nos i kichanie
- zakażenia grzybicze jamy ustnej; płukanie jamy ustnej i gardła wodą i mycie zębów szczoteczką bezpośrednio po inhalacji może pomóc w zapobieganiu tym działaniom niepożądanym
- chrypka
- ból głowy
- zakażenie dróg moczowych.

**Niezbyt często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów)

- grypa
- zapalenie zatok przynosowych
- swędzący, zakatarzony lub zatka nos
- zakażenia grzybicze gardła lub przełyku
- zakażenia grzybicze pochwy
- niepokój
- drżenie
- zawroty głowy
- nieprawidłowe lub zmniejszone odczuwanie smaku
- drętwienie
- zapalenie ucha
- nieregularne bicie serca
- zmiany w elektrokardiogramie (zapis pracy serca)
- niezwykle szybkie bicie serca i zaburzenia rytmu serca
- kołatanie serca (odczuwanie nieprawidłowego bicia serca)
- zaczerwienienie twarzy
- zwiększony przepływ krwi do niektórych tkanek w organizmie
- atak astmy
- kaszel i kaszel z odkrztuszaniem
- podrażnienie gardła
- krwawienia z nosa
- zaczerwienienie gardła
- suchość w jamie ustnej
- biegunka
- trudności w połykaniu
- nudności
- rozstrój żołądka
- dolegliwości żołądkowe po posiłkach
- uczucie pieczenia warg
- próchnica zębów
- wysypka, pokrzywka, świąd skóry
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia
- zwiększona potliwość
- skurcze mięśni i bóle mięśni
- ból rąk lub nóg
- ból mięśni, kości lub stawów klatki piersiowej
- zmęczenie
- podwyższenie ciśnienia krwi
- zmniejszenie zawartości niektórych składników krwi: liczby białych krwinek zwanych granulocytami, stężenia potasu lub kortyzolu
- zwiększenie zawartości niektórych składników krwi: glukozy, białka C-reaktywnego, liczby płytek krwi, insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych lub ketonów.

**Rzadko** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów)

- zakażenia grzybicze klatki piersiowej
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia snu (skrócenie lub wydłużenie)
- miazdzący ból w klatce piersiowej
- uczucie pominiętego uderzenia serca lub dodatkowych uderzeń serca, niezwykle powolne bicie serca
- nasilenie astmy
- wyciek krwi z naczynia krwionośnego do otaczających je tkanek
- obniżenie ciśnienia krwi
- osłabienie
- ból w tylnej części jamy ustnej i gardła
- zapalenie gardła
- suchość w gardle
- bolesne i częste oddawanie moczu
- trudności i ból podczas oddawania moczu
- zapalenie nerek.

**Bardzo rzadko** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów)

- zmniejszenie liczby krwinek zwanych płytkami krwi
- uczucie bezdechu lub duszności
- obrzęk dłoni i stóp
- opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

**Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- nieostre widzenie.

**Stosowanie wziewne dużych dawek kortykosteroidów przez długi czas może bardzo rzadko spowodować wystąpienie działania na organizm:**

- zaburzenia czynności nadnerczy (zahamowanie czynności nadnerczy)
- zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ścięczenie kości)
- zmętnienie soczewek oczu (zaćma).

Trimbow nie zawiera dużej, przyjmowanej wziewnie dawki kortykosteroidów, jednak lekarz może od czasu do czasu zalecić pomiar stężenia kortyzolu we krwi.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić także podczas wziewnego stosowania przez długi czas dużych dawek kortykosteroidów, ale obecnie ich częstość występowania nie jest znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- depresja
- uczucie zmartwienia, nerwowości, nadmiernego pobudzenia lub rozdrażnienia.

Te działania mogą częściej występować u dzieci.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Trimbow**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po skrócie (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

### Przed wydaniem:

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

### Po wydaniu (otrzymaniu leku od farmaceuty):

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 60 rozpyleń:

Przechowywać inhalator w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 2 miesiące.

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 120 rozpyleń:

- z opakowania pojedynczego:

Przechowywać inhalator w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 3 miesiące.

- z opakowania zbiorczego:

Przechowywać opakowanie zbiorcze w lodówce (2°C-8°C). Należy wyjąć z lodówki jeden inhalator na kilka minut przed użyciem, aby umożliwić

ogrzanie się roztworu. Po użyciu przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 3 miesiące.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Trimbow**

Substancjami czynnymi leku są: beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny i glikopironium.

Każda dostarczona dawka (rozpylenie opuszczające ustnik) zawiera 172 mikrogramy beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

Pozostałe składniki to: etanol bezwodny (patrz punkt 2), kwas solny, gaz nośny: norfluran.

### **Jak wygląda lek Trimbow i co zawiera opakowanie**

Lek Trimbow jest aerozolem inhalacyjnym, roztworem.

Lek Trimbow znajduje się w pojemniku ciśnieniowym (powlekanym aluminium) z zaworem dozującym. Pojemnik ciśnieniowy jest umieszczony w plastikowym inhalatorze. Zawiera on ustnik wyposażony w plastikową osłonę ustnika oraz licznik (pojemniki zawierające 60 i 120 rozpyleń).

Każde opakowanie zawiera jeden pojemnik ciśnieniowy, dostarczający 60 rozpyleń lub 120 rozpyleń. Ponadto dostępne są opakowania zbiorcze zawierające 240 rozpyleń (2 pojemniki ciśnieniowe, dostarczające po 120 rozpyleń) lub 360 rozpyleń (3 pojemniki ciśnieniowe, dostarczające po 120 rozpyleń).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 29201205

**Česká republika**

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

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

**España**

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

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:** 01/2021

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.