

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trimbow 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) (beclometasone dipropionate), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) (formoterol fumarate dihydrate) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (glycopyrronium) (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)).

Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) (beclometasone dipropionate), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) (formoterol fumarate dihydrate) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (glycopyrronium) (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung (Druckgasinhalation).

Farblose bis gelbliche flüssige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamem Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Inhalationen Trimbow zweimal täglich.

Die maximale Dosis beträgt zwei Inhalationen Trimbow zweimal täglich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) ist keine Dosierungsanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann Trimbow in der empfohlenen Dosis angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz sollte, insbesondere wenn diese mit einer starken Abnahme des Körpergewichts einhergeht, die Anwendung von Trimbow nur dann erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine relevanten Daten zur Anwendung von Trimbow bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Das Arzneimittel ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Trimbow bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollte ein Arzt oder sonstiges medizinisches Fachpersonal dem Patienten zeigen, wie der Inhalator richtig angewendet wird, und auch regelmäßig die richtige Inhalationstechnik des Patienten überprüfen. Der Patient sollte angewiesen werden, die Packungsbeilage sorgfältig durchzulesen und die Anwendungshinweise, wie in der Packungsbeilage beschrieben, zu befolgen.

Nach der Inhalation sollen die Patienten mit Wasser den Mund ausspülen oder gurgeln, ohne zu schlucken, oder sich die Zähne putzen (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Trimbow ist auf der Rückseite des Inhalators mit einem Dosiszähler oder einer Dosisanzeige ausgestattet, der/die anzeigt, wie viele Sprühstöße noch verfügbar sind. Bei den Druckbehältnissen mit 60 und 120 Hüben wird jedes Mal, wenn der Patient auf das Behältnis drückt, ein Sprühstoß der Lösung freigesetzt und der Dosiszähler zählt um eins herunter.

Beim Druckbehältnis mit 180 Hüben wird jedes Mal, wenn der Patient auf das Behältnis drückt, ein Sprühstoß der Lösung freigesetzt und die Dosisanzeige dreht sich um ein kleines Stück weiter; die verbleibende Menge an Sprühstößen wird in 20er-Schritten heruntergezählt.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, den Inhalator nicht fallen zu lassen, da dies bewirken kann, dass der Dosiszähler weiter zählt.

Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht zur Akuttherapie

Trimbow ist nicht angezeigt zur Behandlung akuter Episoden von Bronchospasmen oder akuter Exazerbationen bei COPD (d. h. als Notfallmedikation).

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung von Trimbow ist von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp berichtet worden. Bei Anzeichen auf eine allergische Reaktion und insbesondere Angioödem (einschließlich Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken sowie Schwellung von Zunge, Lippen und Gesicht), Urtikaria oder Hautausschlag muss Trimbow unverzüglich abgesetzt und eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Paradoxe Bronchospasmus

Es kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, der mit stärkerem Giemen und Atemnot unmittelbar nach der Anwendung verbunden ist. Dieser sollte sofort mit einem schnellwirksamen inhalativen Bronchodilatator (zur Bedarfstherapie) behandelt werden. Trimbow sollte umgehend abgesetzt, der Patient untersucht und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Verschlechterung der Erkrankung

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Trimbow nicht abrupt zu beenden. Wenn Patienten die Behandlung als ineffektiv empfinden, sollten sie die Behandlung fortsetzen und sich an einen Arzt wenden. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatoren als Bedarfstherapie deutet auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung hin, was ein Überdenken der Therapie erforderlich macht. Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Symptome der COPD ist potenziell lebensbedrohlich und der Patient sollte dringend ärztlich untersucht werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Trimbow sollte bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden: Herzrhythmusstörungen, insbesondere atrioventrikulärer Block dritten Grades und Tachyarrhythmien (beschleunigter und/oder unregelmäßiger Herzschlag), idiopathische subvalvuläre Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, schwere Herzerkrankungen (insbesondere akuter Myokardinfarkt, ischämische Herzerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz), okklusive Gefäßerkrankungen (insbesondere Arteriosklerose), arterielle Hypertonie und Aneurysma. Vorsicht ist außerdem geboten bei der Behandlung von Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QTc-Intervalls (QTc > 450 Millisekunden bei Männern bzw. > 470 Millisekunden bei Frauen), die angeboren oder durch Arzneimittel hervorgerufen worden sein kann, da diese Patienten von klinischen Studien mit Trimbow ausgeschlossen waren.

Bei einer Narkose mit halogenierten Anästhetika ist aufgrund des Risikos von Herzrhythmusstörungen darauf zu achten, dass Trimbow mindestens 12 Stunden vor Narkosebeginn nicht mehr angewendet wird.

Vorsicht ist außerdem geboten, wenn Trimbow von Patienten mit Thyreotoxikose, Diabetes mellitus, Phäochromozytom oder unbehandelter Hypokaliämie angewendet wird.

Pneumonie bei COPD-Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden.

Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

Systemische Kortikosteroid-Wirkungen

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verordnet wird. Die Tagesdosis Trimbow entspricht einer mittelhohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids; zudem treten diese Wirkungen viel weniger wahrscheinlich auf als mit oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, Wachstumsverzögerung, verringerte Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom und seltener eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggression (vor allem bei Kindern). Es ist deshalb wichtig, dass der Patient regelmäßig kontrolliert wird.

Trimbow sollte bei Patienten mit aktiver oder nicht aktiver Lungentuberkulose, Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden.

Hypokaliämie

Durch eine Therapie mit einem Beta-2-Agonisten kann eine potenziell schwerwiegende Hypokaliämie hervorgerufen werden. Dies kann zu kardiovaskulären Nebenwirkungen führen. Bei schwerer COPD ist besondere Vorsicht geboten, da diese Wirkung durch Hypoxie verstärkt werden kann. Eine Hypokaliämie kann auch durch eine Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln verstärkt werden, die ebenfalls eine Hypokaliämie auslösen können, wie z. B. Xanthinderivate, Steroide und Diuretika (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist auch geboten, wenn mehrere Bronchodilatoren als Bedarfstherapie angewendet werden. Bei betroffenen Patienten wird eine Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen.

Hyperglykämie

Die Inhalation von Formoterol kann zu einer Erhöhung des Blutglukosespiegels führen. Daher ist bei Patienten mit Diabetes während der Behandlung der Blutglukosespiegel gemäß den geltenden Leitlinien zu überwachen.

Anticholinerge Wirkung

Glycopyrronium ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Harnverhalt mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms aufgeklärt und angewiesen werden, die Anwendung von Trimbow zu beenden und sofort ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eines dieser Anzeichen oder Symptome bei sich bemerken.

Zudem wird die langfristige gemeinsame Anwendung von Trimbow mit anderen Anticholinergika-haltigen Arzneimitteln angesichts der anticholinergen Wirkung von Glycopyrronium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz, vor allem wenn diese mit einer starken Abnahme des Körpergewichts einhergeht, sollte Trimbow nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind auf das Auftreten möglicher Nebenwirkungen zu überwachen.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte Trimbow nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind auf das Auftreten möglicher Nebenwirkungen zu überwachen.

Anwendung mit einem Spacer

Die pharmakokinetischen Daten zur einmaligen Dosisgabe (siehe Abschnitt 5.2) haben gezeigt, dass die Anwendung von Trimbrow zusammen mit dem AeroChamber-Plus-Spacer im Vergleich zur routinemäßigen Anwendung ohne Spacer die systemische Gesamtexposition (AUC_{0-t}) gegenüber Glycopyrronium erhöht. Die vorliegenden Sicherheitsdaten aus klinischen Langzeitstudien haben jedoch keine bedeutsamen Sicherheitsbedenken ergeben (siehe Abschnitt 5.1).

Prävention von Infektionen des Mund- und Rachenraums

Um das Risiko einer Candida-Infektion des Mund- und Rachenraums zu vermindern, sollten die Patienten angewiesen werden, nach jeder Inhalation den Mund auszuspülen, mit Wasser zu gurgeln, ohne zu schlucken, oder die Zähne zu putzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, könnte es möglicherweise zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln kommen, die die renalen Ausscheidungsmechanismen beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Die Auswirkungen der Hemmung des organischen Kationentransports (mit Cimetidin als Hemmer der Transporter OCT2 und MATE1) in den Nieren auf die Verteilung von inhaliertem Glycopyrronium zeigte einen begrenzten Anstieg der systemischen Gesamtexposition (AUC_{0-t}) um 16 % und eine geringfügige Abnahme der renalen Clearance um 20 %, die auf die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin zurückzuführen waren.

Beclometason ist weniger abhängig vom CYP3A-Metabolismus als einige andere Kortikosteroide, und Wechselwirkungen sind im Allgemeinen unwahrscheinlich. Allerdings kann die Möglichkeit systemischer Wirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Cobicistat) nicht ausgeschlossen werden, weshalb bei der Anwendung solcher Arzneimittel Vorsicht geboten ist und eine entsprechende Überwachung empfohlen wird.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In Bezug auf Formoterol

Nicht kardioselektive Betablocker (einschließlich Augentropfen) sind bei Patienten, die Formoterol inhalieren, zu vermeiden. Ist eine solche Gabe zwingend erforderlich, wird die Wirkung von Formoterol vermindert oder aufgehoben.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln kann potenziell additive Wirkungen haben. Daher ist bei gleichzeitiger Verordnung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln zusammen mit Formoterol Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Antihistaminika, Monoaminoxidase-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva und Phenothiazinen kann das QT-Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen. Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber Beta-2-Sympathomimetika beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern, einschließlich Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften, wie z.B. Furazolidon und Procarbazin, kann hypertensive Reaktionen hervorrufen.

Bei Patienten, die begleitend eine Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien.

Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika kann eine mögliche hypokaliämische Wirkung von Beta-2-Agonisten verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

In Bezug auf Glycopyrronium

Die langfristige gemeinsame Anwendung von Trimbow mit anderen Anticholinergika-haltigen Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Sonstige Bestandteile

Trimbow enthält geringe Mengen an Ethanol. Es besteht die theoretische Möglichkeit einer Wechselwirkung bei besonders empfindlichen Patienten, die Disulfiram oder Metronidazol erhalten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung des Treibmittels Norfluran (HFA134a) beim Menschen während der Schwangerschaft oder Stillzeit gibt es keine Erfahrungen oder Nachweise für Sicherheitsprobleme. In tierexperimentellen Studien zur Wirkung von HFA134a auf die reproduktive Funktion und die embryofetale Entwicklung konnten jedoch keine klinisch relevanten Nebenwirkungen festgestellt werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Trimbow bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass Glukokortikoid-haltige Arzneimittel die frühe Schwangerschaft beeinflussen, während Beta-2-sympathomimetische Wirkstoffe wie Formoterol tokolytische Wirkungen haben. Daher soll aus Vorsichtsgründen eine Anwendung von Trimbow während der Schwangerschaft und während der Geburt vermieden werden.

Trimbow soll nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt. Säuglinge und Neugeborene von Müttern, die erhebliche Mengen an Trimbow erhalten, sind auf eine Nebennierensuppression zu überwachen.

Stillzeit

Es liegen keine relevanten klinischen Daten zur Anwendung von Trimbow beim Menschen während der Stillzeit vor.

Glukokortikoide werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist zu erwarten, dass Beclometasondipropionat und seine Metaboliten ebenfalls in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Formoterol oder Glycopyrronium (einschließlich ihrer Metaboliten) in die Muttermilch übergehen, sie wurden jedoch in der Milch von säugenden Tieren nachgewiesen. Anticholinergika wie Glycopyrronium können die Laktation möglicherweise unterdrücken. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Trimbow verzichtet werden soll/die Behandlung mit Trimbow zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien mit Trimbow zur Sicherheit hinsichtlich der Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien haben eine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trimbow hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unter Trimbow am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren orale Candidose (bei 0,5 % der exponierten Studienteilnehmer), die üblicherweise mit inhalativen Kortikosteroiden auftritt, Muskelkrämpfe (0,5 %), die auf den enthaltenen langwirksamen Beta-2-Agonisten zurückgeführt werden können, und Mundtrockenheit (0,5 %), eine typische Wirkung von Anticholinergika.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das klinische Entwicklungsprogramm zu Trimbow wurde mit Patienten mit moderater, schwerer oder sehr schwerer COPD durchgeführt. Insgesamt 2.004 Patienten wurden in Mehrfachdosis-Studien mit Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat-Dihydrat/Glycopyrronium 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm mit dem Zieldosisregime (zwei Inhalationen zweimal täglich) behandelt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie (bei COPD-Patienten) ¹ , Pharyngitis ¹ , orale Candidose, Harnwegsinfektion ¹ , Nasopharyngitis ¹	Häufig
	Grippe ¹ , orale Pilzinfektion, Candidose des Oropharynx, Candidose des Ösophagus ¹ , Sinusitis ¹ , Rhinitis ¹ , Gastroenteritis ¹ , vulvovaginale Candidose ¹	Gelegentlich
	(Pilz-)Infektion der unteren Atemwege	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Granulozytopenie ¹	Gelegentlich
	Thrombozytopenie ¹	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Dermatitis ¹	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Erythem und Ödem von Lippen, Gesicht, Augen und Pharynx	Selten
Endokrine Erkrankungen	Nebennierensuppression ¹	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie ¹ , Hyperglykämie ¹	Gelegentlich
	Verminderter Appetit	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Unruhe ¹	Gelegentlich
	Psychomotorische Hyperaktivität ¹ , Schlafstörungen ¹ , Angstzustände ¹ , Depression ¹ , Aggression ¹ , Verhaltensänderungen (besonders bei Kindern) ¹	Häufigkeit nicht bekannt
	Schlaflosigkeit	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Häufig
	Tremor ¹ , Schwindelgefühl ¹ , Geschmacksstörung ¹ , Hypoästhesie ¹	Gelegentlich
	Hypersomnie	Selten
Augenerkrankungen	Glaukom ¹ , Katarakt ¹	Sehr selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Otosalpingitis ¹	Gelegentlich

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeit
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern, QT im Elektrokardiogramm verlängert, Tachykardie, Tachyarrhythmie ¹ , Palpitationen	Gelegentlich
	Angina pectoris (stabil ¹ und instabil), ventrikuläre Extrasystolen ¹ , Knotenrhythmus, Sinusbradykardie	Selten
Gefäßerkrankungen	Hyperämie ¹ , Hautrötung ¹	Gelegentlich
	Austritt von Blut, Hypertonie	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Häufig
	Husten, Husten mit Auswurf ¹ , Rachenreizung, Epistaxis ¹	Gelegentlich
	Paradoxe Bronchospasmus ¹ , Schmerzen im Oropharynx	Selten
	Dyspnoe ¹	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ¹ , Mundtrockenheit, Dysphagie ¹ , Übelkeit ¹ , Dyspepsie ¹ , brennendes Gefühl auf den Lippen ¹ , Zahnkaries ¹	Gelegentlich
	Ausschlag ¹ , Urtikaria ¹ , Pruritus ¹ , Hyperhidrose ¹	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Angioödem ¹	Selten
	Muskelkrämpfe, Myalgie, Schmerz in den Extremitäten ¹ , die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen ¹	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Wachstumsverzögerung ¹	Sehr selten
	Dysurie ¹ , Harnretention ¹	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nephritis ¹	Selten
	Ermüdung ¹ , Asthenie ¹	Gelegentlich
Untersuchungen	Peripheres Ödem ¹	Sehr selten
	C-reaktives Protein erhöht ¹ , Thrombozytenzahl erhöht ¹ , freie Fettsäuren erhöht ¹ , Insulin im Blut erhöht ¹ , Ketonkörper im Blut erhöht ¹ , Kortisol im Blut erniedrigt ¹	Gelegentlich
	Blutdruck erhöht ¹ , Blutdruck erniedrigt ¹	Selten
	Knochendichte erniedrigt ¹	Sehr selten

¹ Nebenwirkungen, die bei mindestens einem der Einzelwirkstoffe in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ aufgeführt sind, aber bei der klinischen Entwicklung von Trimbow nicht beobachtet wurden.

Unter den beobachteten Nebenwirkungen sind die folgenden typischerweise verbunden mit:

Beclometasondipropionat: Pneumonie, orale Pilzinfektionen, Pilzinfektion der unteren Atemwege, Dysphonie, Rachenreizung, Hyperglykämie, psychiatrische Erkrankungen, Kortisol im Blut erniedrigt.

Formoterol: Hypokaliämie, Hyperglykämie, Tremor, Palpitationen, Muskelkrämpfe, QT im Elektrokardiogramm verlängert, Blutdruck erhöht, Blutdruck erniedrigt, Vorhofflimmern, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Angina pectoris (stabil und instabil), ventrikuläre Extrasystolen, Knotenrhythmus.

Glycopyrronium: Glaukom, Vorhofflimmern, Tachykardie, Palpitationen, Mundtrockenheit, Zahnkaries, Dysurie, Harnretention, Harnwegsinfektion.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Trimbow kann die typischen Anzeichen und Symptome der Wirkungen der Einzelwirkstoffe zeigen, darunter auch solche, die bei einer Überdosierung anderer Beta-2-Agonisten oder Anticholinergika auftreten und mit den bekannten Klasseneffekten inhalativer Kortikosteroide übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle einer Überdosierung sind die Symptome des Patienten symptomatisch zu behandeln und gegebenenfalls eine geeignete Überwachung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika. ATC-Code: R03AL09.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Trimbow enthält Beclometasondipropionat, Formoterol und Glycopyrronium in einer Lösungszubereitung, die in einem Aerosol mit extrafeinen Partikeln mit einem durchschnittlichen mittleren massenbezogenen aerodynamischen Durchmesser (MMAD) von ca. 1,1 Mikrometer und einer gemeinsamen Deposition der drei Einzelwirkstoffe resultiert. Die Aerosolpartikel von Trimbow sind im Durchschnitt viel kleiner als Partikel in Zubereitungen ohne extrafeine Partikelgröße. Im Fall von Beclometasondipropionat führt dies zu einer stärkeren Wirkung als bei Formulierungen, die keine extrafeine Partikelgrößenverteilung aufweisen (100 Mikrogramm Beclometasondipropionat der extrafeinen Formulierung von Trimbow entsprechen 250 Mikrogramm Beclometasondipropionat einer Formulierung ohne extrafeine Partikel).

Beclometasondipropionat

Beclometasondipropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosen eine entzündungshemmende Glukokortikoidwirkung in der Lunge. Glukokortikoide werden häufig zur Unterdrückung der Entzündung bei chronischen entzündlichen Atemwegserkrankungen wie COPD eingesetzt. Ihre Wirkung beruht auf der Bindung an Glukokortikoid-Rezeptoren im Zytoplasma, was zu einer verstärkten Transkription von Genen führt, die für antiinflammatorische Proteine kodieren.

Formoterol

Formoterol ist ein selektiver Beta-2-adrenerger Agonist, der bei Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt. Die bronchodilatatorische Wirkung setzt rasch innerhalb von 1-3 Minuten nach Inhalation ein und hält nach Gabe einer Einzeldosis 12 Stunden lang an.

Glycopyrronium

Glycopyrronium ist ein hochaffiner, langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist (Anticholinergikum), der als inhalative bronchialerweiternde Therapie bei COPD eingesetzt wird. Die Wirkung von Glycopyrronium beruht auf einer Blockade der bronchokonstriktiven Wirkung von Acetylcholin auf die Zellen der glatten Atemwegsmuskulatur und der daraus folgenden Weitung der Atemwege. Glycopyrroniumbromid ist ein Muskarinrezeptor-Antagonist mit hoher Affinität und zeigte eine 4-fach größere Selektivität für humane M3-Rezeptoren im Vergleich zum humanen M₂-Rezeptor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Entwicklungsprogramm der Phase III zur COPD umfasste zwei 52-wöchige aktiv kontrollierte Studien. In der Studie TRILOGY wurde Trimbow verglichen mit einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6 Mikrogramm (zwei Inhalationen zweimal täglich) (1.368 randomisierte Patienten). In der Studie TRINITY wurde Trimbow verglichen mit Tiotropium 18 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich). Zusätzlich

wurden die Wirkungen verglichen mit einer freien Dreifachkombination, bestehend aus einer fixen Kombination Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6 Mikrogramm (zwei Inhalationen zweimal täglich) plus Tiotropium 18 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich) (2.691 randomisierte Patienten). Beide Studien wurden bei Patienten mit klinischer Diagnose einer COPD mit stark bis sehr stark eingeschränkter Lungenfunktion (FEV_1 kleiner als 50 % des Normwerts), Symptomen mit einem Score von 10 oder mehr im COPD Assessment Test (CAT) und mindestens einer COPD-Exazerbation im vorangegangenen Jahr durchgeführt. In den beiden Studien wendeten circa 20 % der Patienten den AeroChamber-Plus-Spacer an.

Reduktion von COPD-Exazerbationen

Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol verringerte Trimbow die Häufigkeit mittelschwerer/schwerer Exazerbationen über 52 Wochen um 23 % (Rate: 0,41 versus 0,53 Ereignisse pro Patient pro Jahr; $p = 0,005$). Im Vergleich zu Tiotropium verringerte Trimbow die Häufigkeit mittelschwerer/schwerer Exazerbationen über 52 Wochen um 20 % (Rate: 0,46 versus 0,57 Ereignisse pro Patient pro Jahr; $p = 0,003$). Im Vergleich zu Tiotropium verringerte Trimbow zudem die Häufigkeit schwerer Exazerbationen (d. h. ohne mittelschwere Exazerbationen) um 32 % (Rate: 0,067 versus 0,098 Ereignisse pro Patient pro Jahr; $p = 0,017$). Beim Vergleich von Trimbow mit der freien Dreifachkombination wurden keine Unterschiede beobachtet (Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen: 0,46 versus 0,45 Ereignisse pro Patient pro Jahr). Darüber hinaus führte Trimbow sowohl im Vergleich mit einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol als auch im Vergleich zu Tiotropium zu einer signifikant verlängerten Zeit bis zur ersten Exazerbation (Hazard Ratio 0,80 bzw. 0,84; $p = 0,020$ bzw. 0,015), während es zwischen Trimbow und der freien Dreifachkombination keine Unterschiede gab (Hazard Ratio 1,06).

Auswirkungen auf die Lungenfunktion

FEV₁ vor Inhalation (pre-dose FEV₁)

Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol war die FEV₁ vor Inhalation unter Trimbow nach 26 Behandlungswochen um 81 ml und nach 52 Behandlungswochen um 63 ml verbessert. Im Vergleich zu Tiotropium war die FEV₁ vor Inhalation unter Trimbow nach 26 Behandlungswochen um 51 ml und nach 52 Behandlungswochen um 61 ml verbessert. Diese Verbesserungen waren statistisch signifikant ($p < 0,001$). Beim Vergleich von Trimbow mit der freien Dreifachkombination wurden keine Unterschiede festgestellt (Unterschied bei der FEV₁ vor Inhalation von 3 ml nach 52 Behandlungswochen).

FEV₁ 2 Stunden nach Inhalation (2-h post-dose FEV₁)

Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol war die FEV₁ 2 Stunden nach Inhalation unter Trimbow nach 26 Behandlungswochen um 117 ml und nach 52 Behandlungswochen um 103 ml signifikant verbessert ($p < 0,001$). Dieser Endpunkt wurde nur in der Studie TRILOGY bestimmt.

Inspiratorische Kapazität (IC)

Im Vergleich zu Tiotropium war die IC unter Trimbow nach 26 Behandlungswochen um 39 ml ($p = 0,025$) und nach 52 Behandlungswochen um 60 ml ($p = 0,001$) signifikant verbessert. Beim Vergleich von Trimbow mit der freien Dreifachkombination wurden ähnliche Wirkungen beobachtet. Dieser Endpunkt wurde nur in der Studie TRINITY bestimmt.

Auswirkungen auf die Symptomatik

Trimbow führte nach 26 Behandlungswochen zu einer signifikanten Besserung der Dyspnoe (bestimmt mittels Transitional Dyspnoea Index [TDI]) im Vergleich zum Ausgangswert (um 1,71 Punkte; $p < 0,001$), der adjustierte mittlere Unterschied im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol war jedoch statistisch nicht signifikant (0,21 Punkte; $p = 0,160$). Eine Analyse zum klinisch relevanten Ansprechen der Patienten ergab, dass ein signifikant größerer prozentualer Anteil der Patienten unter Trimbow nach 26 Wochen eine klinisch relevante Verbesserung (Gesamtwert 1 oder höher) zeigte als unter einer Fixkombination aus

Beclometasondipropionat und Formoterol (57,4 % versus 51,8 %; $p = 0,027$). Der TDI wurde nur in der Studie TRILOGY bestimmt.

Trimbow war zudem sowohl einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol als auch Tiotropium hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (bestimmt mittels Gesamtwert im *Saint George Respiratory Questionnaire [SGRQ]*) statistisch signifikant überlegen. Eine Analyse zum klinisch relevanten Ansprechen der Patienten ergab, dass ein signifikant größerer prozentualer Anteil der Patienten unter Trimbow nach 26 und 52 Wochen eine klinisch relevante Verbesserung (Reduktion gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 4 Punkte) aufwies als unter einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol oder unter Tiotropium.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trimbow eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in COPD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In Bezug auf Trimbow

Die systemische Exposition gegenüber Beclometasondipropionat, Formoterol und Glycopyrronium wurde in einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden untersucht. In der Studie wurde eine Behandlung mit einer Einzeldosis Trimbow (4 Inhalationen zu 100/6/25 Mikrogramm einer nicht auf dem Markt erhältlichen Formulierung mit dem Doppelten der zugelassenen Stärke von Glycopyrronium) mit einer Einzeldosis der freien Kombination aus Beclometasondipropionat/Formoterol (4 Inhalationen zu 100/6 Mikrogramm) plus Glycopyrronium (4 Inhalationen zu 25 Mikrogramm) verglichen. Die Plasmaspitzenkonzentration und die systemische Exposition gegenüber dem aktiven Hauptmetaboliten von Beclometasondipropionat (Beclometason-17-monopropionat) und Formoterol waren nach der Gabe der Fix- oder der freien Kombination ähnlich. Bei Glycopyrronium war die Plasmaspitzenkonzentration nach Gabe der Fix- oder der freien Kombination ähnlich, während die systemische Exposition nach der Verabreichung von Trimbow geringfügig höher war als bei der freien Kombination. In dieser Studie wurden auch die möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Trimbow verglichen, indem die pharmakokinetischen Daten nach einer Einzeldosis der freien Kombination und nach einer Einzeldosis der Einzelwirkstoffe Beclometasondipropionat/Formoterol bzw. Glycopyrronium verglichen wurden. Es gab keine eindeutigen Belege für pharmakokinetische Wechselwirkungen, bei der freien Kombination waren jedoch die Spiegel von Formoterol und Glycopyrronium unmittelbar nach der Dosisgabe vorübergehend geringfügig höher als bei den Einzelwirkstoffen. Es ist zu beachten, dass der in den pharmakokinetischen Studien verwendete Einzelwirkstoff Glycopyrronium als Dosieraerosol formuliert war, welches nicht auf dem Markt erhältlich ist.

Ein Vergleich verschiedener Studien zeigte, dass die Pharmakokinetik von Beclometason-17-monopropionat, Formoterol und Glycopyrronium bei COPD-Patienten und bei gesunden Probanden ähnlich ist.

Auswirkung eines Spacers

Die Anwendung von Trimbow mit einem AeroChamber-Plus-Spacer bei COPD-Patienten erhöhte die Lungendeposition von Beclometason-17-monopropionat, Formoterol und Glycopyrronium (Plasmaspitzenkonzentration um 15 %, 58 % bzw. 60 % erhöht). Die systemische Gesamtexposition (bestimmt als AUC_{0-t}) war geringfügig erniedrigt für Beclometason-17-monopropionat (um 37 %) und Formoterol (um 24 %), während sie für Glycopyrronium um 45 % erhöht war. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung

Die systemische Exposition (AUC_{0-t}) gegenüber Beclometasondipropionat, dessen Metaboliten Beclometason-17-monopropionat und gegenüber Formoterol wurde durch eine leichte bis schwere

Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst. Die systemische Exposition gegenüber Glycopyrronium war bei Probanden mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nicht beeinträchtigt. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m²) war die systemische Gesamtexposition jedoch um das bis zu 2,5-Fache erhöht, da die mit dem Harn ausgeschiedene Menge signifikant verringert war (ungefähr 90%ige Abnahme der renalen Clearance von Glycopyrronium). Mithilfe eines pharmakokinetischen Modells durchgeführte Simulationen zeigten, dass die Exposition gegenüber den Wirkstoffen von Trimbrow auch bei Extremwerten der Kovariablen (Körpergewicht unter 40 kg und gleichzeitige glomeruläre Filtrationsrate unter 27 ml/min/1,73 m²) in einem Bereich von ungefähr dem 2,5-Fachen der Exposition bei einem typischen Patienten mit Medianwerten der Kovariablen verbleibt.

In Bezug auf Beclometasondipropionat

Beclometasondipropionat ist eine Arzneimittelvorstufe (Prodrug) mit schwacher Bindungsaffinität für den Glukokortikoid-Rezeptor, welche über Esterasen zum aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat hydrolysiert wird. Dieser hat eine stärkere topische entzündungshemmende Wirkung als die Ausgangssubstanz Beclometasondipropionat.

Resorption, Verteilung und Biotransformation

Inhaliertes Beclometasondipropionat wird rasch über die Lunge resorbiert. Vor der Resorption erfolgt eine weitgehende Umwandlung zu Beclometason-17-monopropionat mittels Esterasen, die in den meisten Geweben vorkommen. Die systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten resultiert aus der Deposition in der Lunge (36 %) und der gastrointestinalen Resorption der geschluckten Dosis. Die Bioverfügbarkeit von geschlucktem Beclometasondipropionat ist vernachlässigbar, allerdings führt die präsystemische Umwandlung zu Beclometason-17-monopropionat dazu, dass 41 % der Dosis in Form des aktiven Metaboliten resorbiert werden. Die systemische Exposition zeigt einen ungefähr linearen Anstieg parallel zur steigenden inhalierten Dosis. Die absolute Bioverfügbarkeit nach Inhalation beträgt etwa 2 % der nominalen Dosis für unverändertes Beclometasondipropionat bzw. 62 % für Beclometason-17-monopropionat. Nach intravenöser Gabe ist die Deposition von Beclometasondipropionat und dessen aktivem Metaboliten durch eine hohe Plasma-Clearance (150 l/h und 120 l/h) mit einem geringen Verteilungsvolumen im *Steady State* für Beclometasondipropionat (20 l) und einer größeren Gewebeverteilung für seinen aktiven Metaboliten (424 l) charakterisiert. Die Plasmaproteinbindung liegt in einem mittleren Bereich.

Elimination

Beclometasondipropionat wird hauptsächlich mit den Fäzes, überwiegend als polare Metaboliten, ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von Beclometasondipropionat und seinen Metaboliten ist vernachlässigbar. Die terminalen Eliminationshalbwertszeiten betragen 0,5 Stunden für Beclometasondipropionat und 2,7 Stunden für Beclometason-17-monopropionat.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Beclometasondipropionat bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Da Beclometasondipropionat allerdings sehr rasch über Esterasen, die sich in der Darmflüssigkeit, dem Serum, der Lunge und der Leber befinden, zu den stärker polaren Produkten Beclometason-21-monopropionat, Beclometason-17-monopropionat und Beclometason abgebaut wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik und das Sicherheitsprofil von Beclometasondipropionat verändert.

In Bezug auf Formoterol

Resorption und Verteilung

Nach Inhalation wird Formoterol sowohl aus der Lunge als auch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der Anteil einer inhalierten Dosis, der nach Gabe mithilfe eines Dosieraerosols (*metered dose inhaler, MDI*) geschluckt wird, beträgt zwischen 60 % und 90 %. Mindestens 65 % des geschluckten Anteils werden aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Plasmaspitzenkonzentrationen des unveränderten Wirkstoffs liegen innerhalb von einer halben bis einer Stunde nach oraler Gabe vor. Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt 61-64 %, wobei 34 % an Albumin gebunden sind.

Eine Sättigung der Bindung trat innerhalb des Konzentrationsbereichs, der mit therapeutischen Dosen erreicht wird, nicht auf. Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Verabreichung beträgt 2-3 Stunden. Nach Inhalation von 12 bis 96 Mikrogramm Formoterol zeigt die Resorption von Formoterol einen linearen Verlauf.

Biotransformation

Formoterol wird umfangreich abgebaut und überwiegend durch die direkte Konjugation an der phenolischen Hydroxylgruppe verstoffwechselt. Das Glukuronsäurekonjugat ist nicht aktiv. Der zweite Hauptabbauweg ist die O-Demethylierung mit nachfolgender Konjugation an der phenolischen 2'-Hydroxylgruppe. Die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 sind an der O-Demethylierung von Formoterol beteiligt. Die Leber scheint der Hauptabbauort zu sein. Bei therapeutisch relevanten Konzentrationen hemmt Formoterol die CYP450-Enzyme nicht.

Elimination

Die kumulative Ausscheidung von Formoterol im Urin nahm nach einmaliger Inhalation mit einem Trockenpulverinhalator im Dosisbereich von 12-96 Mikrogramm linear zu. Durchschnittlich wurden 8 % der Dosis unverändert und insgesamt 25 % der Formoteroldosis ausgeschieden. Berechnet anhand der Plasmakonzentrationen, die nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 Mikrogramm bei 12 gesunden Probanden gemessen wurden, wurde eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 10 Stunden bestimmt. Die (R,R)- und (S,S)-Enantiomere machten etwa 40 % bzw. 60 % des unverändert mit dem Urin ausgeschiedenen Wirkstoffs aus. Der relative Anteil der beiden Enantiomere blieb über den untersuchten Dosisbereich konstant. Nach Mehrfachgabe gab es keinen Hinweis auf eine relative Kumulation des einen Enantiomers im Verhältnis zum anderen Enantiomer. Nach oraler Gabe (40 bis 80 Mikrogramm) wurden bei gesunden Probanden 6 % bis 10 % der Dosis im Urin als unveränderter Wirkstoff gefunden. Bis zu 8 % der Dosis wurde als Glukuronid wiedergefunden. Insgesamt 67 % einer oralen Dosis von Formoterol werden mit dem Urin (hauptsächlich als Metaboliten) ausgeschieden, der Rest in den Fäzes. Die renale Clearance von Formoterol beträgt 150 ml/min.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Formoterol bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Da Formoterol jedoch vorrangig über die Leber verstoffwechselt wird, ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine erhöhte Exposition zu erwarten.

In Bezug auf Glycopyrronium

Resorption und Verteilung

Glycopyrronium ist eine quartäre Ammoniumverbindung, weshalb der Transport über biologische Membranen eingeschränkt ist. Dies führt zu einer langsamen, variablen und unvollständigen gastrointestinalen Resorption. Nach Inhalation von Glycopyrronium betrug die Bioverfügbarkeit in der Lunge 10,5 % (bei Einnahme von Aktivkohle), während die absolute Bioverfügbarkeit 12,8 % betrug (ohne Einnahme von Aktivkohle). Dies bestätigt die eingeschränkte gastrointestinale Resorption und deutet darauf hin, dass über 80 % der systemischen Exposition gegenüber Glycopyrronium aus der Resorption in der Lunge stammt. Nach wiederholter Inhalation von täglich zwei Dosen zwischen 12,5 und 50 Mikrogramm mittels Dosieraerosol bei COPD-Patienten zeigte Glycopyrronium eine lineare Pharmakokinetik mit geringer systemischer Akkumulation im *Steady State* (medianes Akkumulationsverhältnis 2,2-2,5).

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_z) von inhaliertem Glycopyrronium war im Vergleich zu einer intravenösen (i.v.) Infusion erhöht (6.420 l versus 323 l), was auf die langsamere Elimination nach Inhalation zurückzuführen ist.

Biotransformation

Das Stoffwechsellmuster von Glycopyrronium *in vitro* (Lebermikrosomen und Hepatozyten von Menschen, Hunden, Ratten, Mäusen und Kaninchen) war zwischen den verschiedenen Arten ähnlich und die Hauptstoffwechselreaktion war die Hydroxylierung des Phenyl- oder Cyclopentylrings. CYP2D6 ist das einzige Enzym, das am Stoffwechsel von Glycopyrronium beteiligt ist.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium bei gesunden Probanden betrug nach i.v. Injektion ungefähr 6 Stunden, während sie nach Inhalation bei COPD-Patienten im *Steady State* von 5 bis 12 Stunden reichte. Nach einer einzelnen i.v. Injektion von Glycopyrronium wurden 40 % der Dosis innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Bei COPD-Patienten, die wiederholt zweimal tägliche Inhalationen von Glycopyrronium erhielten, betrug der Anteil der mit dem Urin ausgeschiedenen Dosis im *Steady State* 13,0 % bis 14,5 %. Die mittlere renale Clearance war über den getesteten Dosisbereich und nach einmaliger und wiederholter Inhalation ähnlich (Bereich: 281-396 ml/min).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Sicherheitspharmakologie

In einer Inhalationsstudie mit telemetrisch überwachten Hunden war das kardiovaskuläre System ein wesentliches Zielsystem für die akuten Auswirkungen von Trimbow (Anstieg der Herzfrequenz, Abfall des Blutdrucks, EKG-Veränderungen unter höheren Dosen), die wahrscheinlich überwiegend auf die Beta-2-adrenerge Aktivität von Formoterol und die anti-muskarinische Aktivität von Glycopyrronium zurückzuführen waren. Es ergaben sich keine Hinweise auf überadditive Wirkungen der Dreifachkombination im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien mit wiederholter Inhalation von Trimbow an Ratten und Hunden von bis zu 13 Wochen Dauer bestanden die hauptsächlich beobachteten Veränderungen in Auswirkungen auf das Immunsystem (vermutlich aufgrund systemischer Kortikosteroidwirkungen von Beclometasondipropionat und seinem aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat) und auf das kardiovaskuläre System (vermutlich in Zusammenhang mit der Beta-2-adrenergen Aktivität von Formoterol und der anti-muskarinischen Aktivität von Glycopyrronium). Das toxikologische Profil der Dreifachkombination entsprach dem der Einzelwirkstoffe und ging weder mit einer relevanten Zunahme der Toxizität noch mit unerwarteten Befunden einher.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Beclometasondipropionat/Beclometason-17-monopropionat wurden für reproduktionstoxische Wirkungen bei Ratten wie z. B. Beeinträchtigung von Empfängnisrate, Fertilitätsindex und Parametern der frühen Embryonalentwicklung (Implantationsverlust), verzögerte Knochenbildung und vermehrtes Auftreten von viszeralen Abweichungen verantwortlich gemacht. Tokolytische und anti-muskarinische Wirkungen wurden dagegen der Beta-2-adrenergen Aktivität von Formoterol und der anti-muskarinischen Aktivität von Glycopyrronium zugeschrieben, welche bei trächtigen Ratten Auswirkungen auf die Spätphase der Trächtigkeit und/oder die frühe Laktationsphase mit anschließendem Verlust der Jungtiere hatten.

Genotoxizität

Die Genotoxizität von Trimbow wurde nicht untersucht, jedoch haben die Einzelwirkstoffe in den herkömmlichen Testsystemen keine genotoxische Aktivität gezeigt.

Kanzerogenes Potential

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Trimbow durchgeführt. In einer 104-wöchigen Inhalationsstudie zum kanzerogenen Potential an Ratten und einer 26-wöchigen Studie zum kanzerogenen Potential bei oraler Applikation bei transgenen Tg.rasH2-Mäusen zeigte Glycopyrroniumbromid kein kanzerogenes Potential. Veröffentlichte Daten zu Langzeitstudien mit Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat an Ratten ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes kanzerogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol
Salzsäure
Norfluran (Treibmittel)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Druckbehältnis mit 60 Hüben: 21 Monate.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 2 Monate bei 25°C nachgewiesen. Nach Abgabe kann das Arzneimittel für maximal 2 Monate bei einer Temperatur von bis zu 25°C gelagert werden. Andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch unterliegen der Verantwortung des Anwenders.

Druckbehältnis mit 120 und 180 Hüben: 22 Monate.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 4 Monate bei 25°C nachgewiesen. Nach Abgabe kann das Arzneimittel für maximal 4 Monate bei einer Temperatur von bis zu 25°C gelagert werden. Andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch unterliegen der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Abgabe:

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Nicht einfrieren.

Keinen Temperaturen über 50°C aussetzen.

Druckbehältnis nicht durchbohren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Druckbehältnis (aus beschichtetem Aluminium) mit Dosierventil. Das Druckbehältnis befindet sich in einem Inhalator aus Polypropylen, der mit einem Mundstück und einem Dosiszähler (bei Druckbehältnissen mit 60 Hüben oder 120 Hüben) oder einer Dosisanzeige (bei Druckbehältnissen mit 180 Hüben) sowie einer Schutzkappe aus Polypropylen für das Mundstück ausgestattet ist.

Packungen mit 1 Behältnis mit 60, 120 oder 180 Hüben und Bündelpackungen mit 2 oder 3 Behältnissen mit jeweils 120 Hüben.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Für Apotheker:

Datum der Abgabe an den Patienten auf der Packung vermerken.

Hinweise für den Gebrauch

Vorbereiten des Inhalators

Vor der ersten Anwendung des Inhalators sollte der Patient einen Sprühstoß in die Luft abgeben, um eine einwandfreie Funktion des Inhalators sicherzustellen (Vorbereitung). Vor dieser Vorbereitung sollte der Dosiszähler/Dosisanzeiger der Druckbehältnisse mit 60, 120 bzw. 180 Hüben die Zahlen 61, 121 bzw. 180 anzeigen. Nach der Vorbereitung sollte der Dosiszähler/Dosisanzeiger die Zahlen 60, 120 bzw. 180 anzeigen.

Anwenden des Inhalators

Die Patienten sollen bei der Inhalation aus dem Inhalator stehen oder aufrecht sitzen. Die nachfolgenden Schritte sollen eingehalten werden. WICHTIG: Die Schritte 2 bis 5 sollten nicht überhastet vorgenommen werden:

1. Die Patienten sollen die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und überprüfen, ob das Mundstück sauber und frei von Schmutz und Staub sowie anderen Fremdkörpern ist.
2. Die Patienten sollen langsam und so tief wie möglich ausatmen, um die Lunge zu leeren.
3. Die Patienten sollen den Inhalator mit dem Behälterboden senkrecht nach oben halten und das Mundstück zwischen die Zähne nehmen, ohne auf das Mundstück zu beißen. Die Lippen sollten dann das Mundstück umschließen, mit der Zunge flach unter dem Mundstück.
4. Gleichzeitig sollen die Patienten langsam und tief durch den Mund einatmen, bis die Lunge gefüllt ist (dies sollte etwa 4-5 Sekunden dauern). Unmittelbar nachdem mit dem Einatmen begonnen wurde, sollen sie fest auf den oberen Teil des Druckbehältnisses drücken, um einen Sprühstoß freizusetzen.
5. Die Patienten sollen dann den Atem so lange wie möglich anhalten, anschließend den Inhalator aus dem Mund nehmen und langsam ausatmen. Sie sollen nicht in den Inhalator hinein ausatmen.
6. Anschließend sollen die Patienten den Dosiszähler bzw. die Dosisanzeige überprüfen, um sicherzugehen, dass dieser/diese entsprechend heruntergezählt hat.

Um den zweiten Sprühstoß zu inhalieren, sollten die Patienten den Inhalator etwa 30 Sekunden weiterhin senkrecht halten und anschließend die Schritte 2 bis 6 wiederholen.

Sollte nach der Inhalation ein feiner Nebel aus dem Inhalator oder seitlich aus dem Mund entweichen, so ist die Inhalation ab Schritt 2 zu wiederholen.

Nach der Anwendung sollen die Patienten den Inhalator mit der Schutzkappe für das Mundstück verschließen und den Dosiszähler/Dosisanzeiger überprüfen.

Nach der Inhalation sollen die Patienten mit Wasser den Mund ausspülen oder gurgeln, ohne zu schlucken, oder sich die Zähne putzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ersatz des Inhalators

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich einen neuen Inhalator zu besorgen, wenn der Dosiszähler bzw. der Dosisanzeiger die Zahl „20“ anzeigt. Sie sollten den Inhalator nicht mehr verwenden, wenn der Zähler/Anzeiger den Wert „0“ zeigt, da die noch im Behältnis verbleibende Menge dann möglicherweise nicht mehr ausreicht, um eine vollständige Dosis abzugeben.

Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen

Für Patienten mit wenig Kraft in den Händen kann es leichter sein, den Inhalator mit beiden Händen zu halten. Dazu wird das Druckbehältnis mit beiden Zeigefingern von oben und der Boden des Inhalators mit beiden Daumen von unten gehalten.

Patienten, die Schwierigkeiten haben, die Aerosolstöße mit der Einatmung zu synchronisieren, können den AeroChamber-Plus-Spacer verwenden, der gemäß der Herstelleranleitung zu reinigen ist. Sie sollen durch ihren Arzt oder Apotheker in die korrekte Anwendung und Pflege ihres Inhalators und Spacers eingewiesen werden und ihre Technik sollte überprüft werden, um eine optimale Abgabe des inhalierten Arzneimittels in die Lunge zu gewährleisten. Dies kann der Patient durch die Verwendung des AeroChamber Plus erreichen, indem er ohne Verzögerung zwischen dem Abgeben des Sprühstoßes und der Inhalation einen kontinuierlichen langsamen und tiefen Atemzug durch den Spacer macht. Alternativ können die Patienten auch, wie in der Anleitung des Spacers beschrieben, nach Abgabe des Sprühstoßes einfach (durch den Mund) ein- und ausatmen, um so das Arzneimittel aufzunehmen. Siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2.

Reinigung

Zur regelmäßigen Reinigung des Inhalators sollen die Patienten wöchentlich die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und die Außenseite und Innenseite des Mundstücks mit einem trockenen Tuch abwischen. Sie dürfen das Druckbehältnis nicht aus dem Inhalator entfernen und kein Wasser oder andere Flüssigkeiten zur Reinigung des Mundstücks verwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1208/001
EU/1/17/1208/002
EU/1/17/1208/003
EU/1/17/1208/004
EU/1/17/1208/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

10. STAND DER INFORMATION

{TT. Monat JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> und auf den Internetseiten {Name der nationalen Behörde (Link)} verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Österreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (NUR EINZELPACKUNGEN UND BÜNDELPACKUNG: mit Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trimbow 87/5/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung

Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgegebene Dosis enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium.

Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Ethanol, Salzsäure; Treibmittel: Norfluran.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Druckgasinhalation, Lösung.

1 Druckbehältnis mit **60 Hüben**.

1 Druckbehältnis mit **120 Hüben**.

Bündelpackung: **240 Hübe** (2 Druckbehältnisse mit **je 120 Hüben**).

Bündelpackung: **360 Hübe** (3 Druckbehältnisse mit **je 120 Hüben**).

1 Druckbehältnis mit **180 Hüben**.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Druckbehältnis mit 60 Hüben:

Nach Abgabe:

Für maximal 2 Monate bei bis zu 25°C lagern.

Druckbehältnis mit 120 und 180 Hüben:

Nach Abgabe:

Für maximal 4 Monate bei bis zu 25°C lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor Abgabe:

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Keinen Temperaturen über 50°C aussetzen.

Druckbehältnis nicht durchbohren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Umkarton der Bündelpackung

Datum der Abgabe auch auf den Einzelpackungen vermerken.

Abgabedatum

TT/MM/JJJJ

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1208/001

EU/1/17/1208/002

EU/1/17/1208/003

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Trimbow 87/5/9 µg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN: {Nummer}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER ZWISCHENPACKUNG (NUR BÜNDELPACKUNG: ohne Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trimbow 87/5/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung

Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgegebene Dosis enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium.

Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Ethanol, Salzsäure; Treibmittel: Norfluran.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Druckgasinhalation, Lösung.

1 Druckbehältnis mit **120 Hüben**.

Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach Abgabe:

Für maximal 4 Monate bei bis zu 25°C lagern.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**Vor Abgabe:**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Keinen Temperaturen über 50°C aussetzen.

Druckbehältnis nicht durchbohren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**Abgabedatum**

TT/MM/JJJJ

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ALUMINIUMBEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Trimbow 87/5/9 Mikrogramm
Druckgasinhalation

Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium

Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 Hübe
120 Hübe
180 Hübe

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

KUNSTSTOFFINHALATOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Trimbow 87/5/9 µg

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

4. CHARGENBEZEICHNUNG

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Trimbow 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium beclometasone dipropionate/formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Trimbow und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trimbow beachten?
3. Wie ist Trimbow anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trimbow aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Trimbow und wofür wird es angewendet?

Trimbow ist ein Arzneimittel, das Ihnen das Atmen erleichtert, und welches die folgenden drei Wirkstoffe enthält:

- Beclometasondipropionat,
- Formoterolfumarat-Dihydrat und
- Glycopyrronium.

Beclometasondipropionat gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Kortikosteroide bezeichnet werden und die Schwellungen und Reizungen in der Lunge vermindern.

Formoterol und Glycopyrronium sind so genannte langwirksame Bronchodilatoren, die auf unterschiedliche Art und Weise eine Entspannung der Muskeln in den Atemwegen bewirken. Dadurch können sich die Atemwege weiten und dies ermöglicht Ihnen, leichter zu atmen.

Eine regelmäßige Behandlung mit diesen drei Wirkstoffen trägt dazu bei, Beschwerden wie Kurzatmigkeit, Giemen und Husten bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zu lindern und vorzubeugen. Mit Trimbow lassen sich Exazerbationen (Verschlimmerungen) von COPD-Symptomen vermindern. Die COPD ist eine schwerwiegende chronische Erkrankung, bei der die Atemwege verengt sind und die Lungenbläschen geschädigt werden, was zu Atemproblemen führt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trimbow beachten?

Trimbow darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat-Dihydrat und Glycopyrronium oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Trimbow wird als Erhaltungstherapie für Ihre COPD angewendet. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht zur Behandlung eines plötzlichen Anfalls von Atemnot oder Giemen anwenden.

Wenn Ihre Atmung sich verschlechtert:

Wenn Sie direkt nach der Inhalation von Trimbow schlechter Luft bekommen oder pfeifende Atemgeräusche (Giemen) entwickeln, beenden Sie die Inhalation und wenden Sie unverzüglich Ihren schnellwirksamen Bedarfsinhalator an. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt. Er wird Ihre Symptome untersuchen und Ihnen gegebenenfalls eine andere Behandlung verordnen. Siehe auch Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Wenn Ihre COPD sich verschlimmert:

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder schwer zu kontrollieren sind (z. B. wenn Sie häufiger einen separaten Bedarfsinhalator benutzen), oder wenn Ihr separater Bedarfsinhalator Ihre Symptome nicht verbessert, müssen Sie sofort Ihren Arzt aufsuchen. Ihre COPD könnte sich verschlimmern und Ihr Arzt muss Ihnen möglicherweise eine andere Behandlung verordnen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Trimbow anwenden,

- wenn Sie Herzprobleme haben, etwa Angina pectoris (Herzschmerzen, Schmerzen in der Brust), kürzlich aufgetretener Herzinfarkt (Myokardinfarkt), Herzinsuffizienz, Verengung der Arterien im Herzen (koronare Herzkrankheit), Erkrankung der Herzklappen oder eine andere Auffälligkeit Ihres Herzens, oder wenn Sie eine Krankheit haben, die als hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie bezeichnet wird (auch als HOCM bekannt, gekennzeichnet durch einen abnormen Herzmuskel).
- wenn Sie Herzrhythmusstörungen haben wie z. B. einen unregelmäßigen Herzschlag, einen schnellen Puls oder Herzklopfen, oder wenn Ihnen bekannt ist, dass Ihr EKG Abweichungen aufweist.
- wenn Sie an einer Verengung der Arterien (auch als Arteriosklerose bezeichnet), an hohem Blutdruck oder einem Aneurysma (abnorme Erweiterung der Blutgefäßwände) leiden.
- wenn Sie eine Schilddrüsenüberfunktion haben.
- wenn Sie niedrige Kaliumwerte im Blut (Hypokaliämie) haben. Die Kombination von Trimbow mit bestimmten anderen COPD-Arzneimitteln oder Arzneimitteln wie Diuretika (Arzneimittel zur Entwässerung des Körpers, um Herzkrankheiten oder Bluthochdruck zu behandeln) kann einen starken Abfall der Kaliumspiegel im Blut verursachen. Daher wird Ihr Arzt möglicherweise von Zeit zu Zeit die Kaliumspiegel in Ihrem Blut bestimmen.
- wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden.
- wenn Sie an Diabetes leiden. Hohe Dosen von Formoterol können Ihren Blutzuckerspiegel erhöhen. Daher sind möglicherweise zusätzliche Untersuchungen Ihrer Blutzuckerwerte erforderlich, wenn Sie dieses Arzneimittel zum ersten Mal anwenden bzw. danach von Zeit zu Zeit während der Behandlung.
- wenn Sie an einem Tumor der Nebennieren leiden (sogenanntes Phäochromozytom).
- wenn Sie eine Narkose erhalten sollen. In Abhängigkeit von der Art der Narkose kann es sein, dass Trimbow mindestens 12 Stunden vor der Narkose nicht mehr angewendet werden darf.

- wenn Sie wegen Tuberkulose (TB) behandelt werden oder wurden, oder an einer Infektion im Brustraum leiden.
- wenn Sie ein Problem mit den Augen haben, das als Engwinkelglaukom bezeichnet wird.
- wenn Sie Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben.
- wenn Sie an einer Infektion im Mund- oder Rachenraum leiden.

Falls einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie mit der Anwendung von Trimbrow beginnen.

Wenn Sie medizinische Probleme haben oder hatten, wenn Sie eine Allergie haben oder Sie nicht sicher sind, ob Sie Trimbrow anwenden dürfen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie den Inhalator benutzen.

Wenn Sie Trimbrow bereits anwenden

Wenn Sie Trimbrow oder höhere Dosen anderer Kortikosteroide schon seit längerem inhalieren und Sie in eine Stresssituation geraten (z. B. bei einer Krankenhauseinweisung nach einem Unfall, nach einer schweren Verletzung oder bei einer bevorstehenden Operation), benötigen Sie eventuell mehr von diesem Arzneimittel. In diesem Fall wird Ihr Arzt möglicherweise Ihre Kortikosteroiddosis erhöhen und Ihnen diese in Form von Tabletten oder Injektionen verordnen, um dieser Stresssituation gerecht zu werden.

Kinder und Jugendliche

Wenden Sie Trimbrow nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an.

Anwendung von Trimbrow zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für Arzneimittel, die Trimbrow ähnlich sind und zur Behandlung Ihrer Lungenerkrankung eingesetzt werden.

Einige Arzneimittel können die Wirkungen von Trimbrow verstärken und Ihr Arzt wird Sie möglicherweise sorgfältig überwachen, wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen (einschließlich einiger Arzneimittel gegen HIV: Ritonavir, Cobicistat).

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Beta-Blockern (zur Behandlung bestimmter Herzprobleme wie Angina pectoris oder zur Senkung des Blutdrucks) an, außer wenn Ihr Arzt einen Beta-Blocker ausgewählt hat, der Ihre Atmung nicht beeinträchtigt. Beta-Blocker (auch Beta-Blocker in Form von Augentropfen) können die Wirkungen von Formoterol abschwächen oder vollständig aufheben. Andererseits kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Beta-2-agonistischen Arzneimitteln (Arzneimittel, die wie Formoterol wirken) die Wirkung von Formoterol verstärken.

Die Anwendung von Trimbrow zusammen mit:

- Arzneimitteln zur Behandlung von
 - Herzrhythmusstörungen (Chinidin, Disopyramid, Procainamid),
 - allergischen Reaktionen (Antihistaminika),
 - Symptomen von Depressionen oder psychischen Störungen, wie Monoaminoxidase-Hemmern (z. B. Phenelzin und Isocarboxazid), trizyklischen Antidepressiva (z. B. Amitriptylin und Imipramin), Phenothiazinen,
 kann zu Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG, Aufzeichnung der Herzaktivität) führen. Hierbei kann außerdem das Risiko für Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Arrhythmien) erhöht sein.
- Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (Levodopa), Arzneimitteln zur Behandlung einer Schilddrüsenunterfunktion (Levothyroxin), Arzneimitteln, die Oxytocin

enthalten (das Kontraktionen der Gebärmutter verursacht), und Alkohol kann das Risiko von Nebenwirkungen von Formoterol auf das Herz erhöhen.

- Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) zur Behandlung von psychischen Störungen, einschließlich Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften, wie z. B. Furazolidon und Procarbazin, kann einen Blutdruckanstieg hervorrufen.
- Arzneimitteln zur Behandlung von Herzkrankheiten (Digoxin) kann zu einem Abfall des Kaliumspiegels in Ihrem Blut führen und die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen.
- anderen Arzneimitteln zur Behandlung der COPD (Theophyllin, Aminophyllin oder Kortikosteroide) und Diuretika kann ebenfalls einen Abfall der Kaliumspiegel verursachen.
- einigen Narkosemitteln kann das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen.
- Disulfiram, einem Arzneimittel zur Behandlung von Alkoholproblemen, oder Metronidazol, einem Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen, kann Nebenwirkungen verursachen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen), da in Trimbow eine geringfügige Menge an Alkohol enthalten ist.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Während der Schwangerschaft dürfen Sie Trimbow nur anwenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu angewiesen hat. Aufgrund der wehenhemmenden Wirkung von Formoterol sollte eine Anwendung von Trimbow während der Geburt möglichst vermieden werden.

Sie sollten Trimbow nicht während der Stillzeit anwenden. Sie und Ihr Arzt müssen eine Entscheidung treffen, ob Sie abstillen oder ob die Therapie mit Trimbow unterbrochen/abgesetzt werden sollte. Dabei sind die Vorteile des Stillens für Ihr Kind und der Nutzen der Therapie für Sie zu berücksichtigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Trimbow Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

3. Wie ist Trimbow anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Sprühstöße morgens und zwei Sprühstöße abends.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung des Arzneimittels nicht ausreicht, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie zuvor einen anderen Inhalator mit Beclometasondipropionat angewendet haben, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, da die effektive Dosis von Beclometasondipropionat in Trimbow zur Behandlung der COPD niedriger sein kann als bei einigen anderen Inhalatoren.

Art der Anwendung

Trimbow ist zur Inhalation bestimmt.

Inhalieren Sie dieses Arzneimittel durch den Mund, wodurch es direkt in Ihre Lunge gelangt.

Dieses Arzneimittel ist in einem Druckbehältnis abgefüllt, das sich in einem Kunststoffinhalator mit Mundstück befindet.

Trimbow gibt es in drei verschiedenen Behältnisgrößen:

- ein Behältnis mit 60 Sprühstößen (Hüben)
- ein Behältnis mit 120 Sprühstößen (Hüben)
- ein Behältnis mit 180 Sprühstößen (Hüben).

Wenn Ihnen ein Behältnis mit 60 Sprühstößen oder 120 Sprühstößen verordnet wurde

Auf der Rückseite des Inhalators befindet sich ein Dosiszähler, der Sie darüber informiert, wie viele Sprühstöße noch übrig sind. Jedes Mal, wenn Sie auf das Druckbehältnis drücken, wird ein Sprühstoß freigesetzt und der Dosiszähler zählt um 1 herunter. Achten Sie darauf, den Inhalator nicht fallen zu lassen, da dies bewirken kann, dass der Dosiszähler weiter zählt.

Wenn Ihnen ein Behältnis mit 180 Sprühstößen verordnet wurde

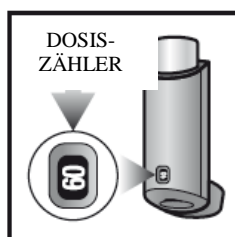
Auf der Rückseite des Inhalators befindet sich eine Dosisanzeige, die Sie darüber informiert, wie viele Sprühstöße noch übrig sind. Jedes Mal, wenn Sie auf das Druckbehältnis drücken, wird ein Sprühstoß freigesetzt und die Dosisanzeige dreht sich um ein kleines Stück weiter. Die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße wird in 20er-Schritten heruntergezählt. Achten Sie darauf, den Inhalator nicht fallen zu lassen, da dies bewirken kann, dass die Dosisanzeige weiter zählt.

Überprüfen des Inhalators

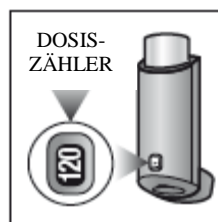
Vor der ersten Anwendung des Inhalators sollten Sie den Inhalator überprüfen, um sicherzustellen, dass er einwandfrei funktioniert. Gehen Sie dabei wie folgt vor:

1. Prüfen Sie je nach Größe des verordneten Behältnisses, ob der Dosiszähler „61“ oder „121“ bzw. die Dosisanzeige „180“ anzeigt.
2. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Mundstück.
3. Halten Sie den Inhalator senkrecht, wobei sich das Mundstück unten befinden muss.
4. Richten Sie das Mundstück von sich weg und drücken Sie fest auf das Druckbehältnis, um einen Sprühstoß abzugeben.
5. Prüfen Sie den Dosiszähler bzw. die Dosisanzeige. Wenn Sie den Inhalator zum ersten Mal testen, sollte der Zähler jetzt Folgendes anzeigen.

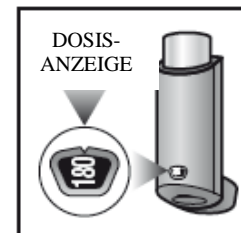
60
– bei Verwendung des Behältnisses mit 60 Sprühstößen



120
– bei Verwendung des Behältnisses mit 120 Sprühstößen



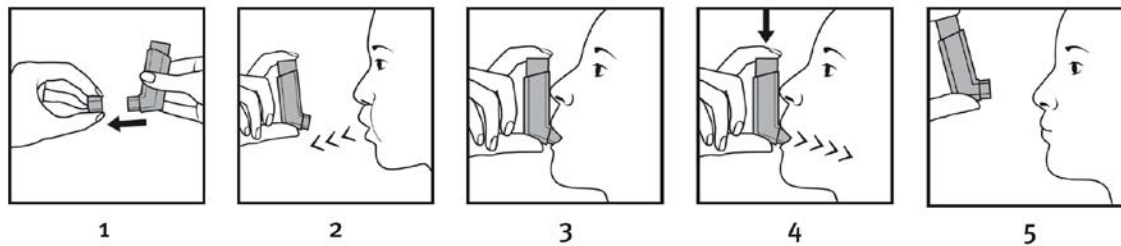
180
– bei Verwendung des Behältnisses mit 180 Sprühstößen



Anwenden des Inhalators

Beim Inhalieren sollten Sie stehen oder sitzen.

WICHTIG: Führen Sie die Schritte 2 bis 5 nicht zu schnell aus.



1. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Mundstück und überprüfen Sie, ob das Mundstück sauber und frei von Schmutz und Staub ist.
2. Atmen Sie langsam und so tief wie möglich aus, um die Lunge zu leeren.
3. Halten Sie den Inhalator senkrecht mit dem Mundstück nach unten und nehmen Sie das Mundstück zwischen die Zähne, ohne auf das Mundstück zu beißen. Umschließen Sie dann das Mundstück mit den Lippen, mit der Zunge flach unter dem Mundstück.
4. Atmen Sie langsam und tief durch den Mund ein, bis die Lunge gefüllt ist (dies sollte etwa 4-5 Sekunden dauern). Drücken Sie unmittelbar, nachdem Sie mit dem Einatmen begonnen haben, fest auf den oberen Teil des Druckbehältnisses, um einen Sprühstoß freizusetzen.
5. Halten Sie den Atem so lange wie möglich an und nehmen Sie anschließend den Inhalator aus dem Mund. Atmen Sie langsam aus. Atmen Sie nicht in den Inhalator hinein.
6. Überprüfen Sie, dass der Zähler (60/120 Sprühstöße) um eine Zahl heruntergezählt bzw. dass sich die Dosisanzeige (180 Sprühstöße) um ein kleines Stück weiter gedreht hat.

Für den zweiten Sprühstoß halten Sie den Inhalator etwa eine halbe Minute weiter senkrecht und wiederholen Sie anschließend die Schritte 2 bis 5.

Sollte ein „feiner Nebel“ aus dem oberen Teil des Inhalators oder seitlich aus dem Mund entweichen, ist Trimbaw nicht wie gewünscht in Ihre Lunge gelangt. Inhalieren Sie einen weiteren Sprühstoß, indem Sie die Anwendung ab Schritt 2 wiederholen.

Stecken Sie nach der Anwendung die Schutzkappe wieder auf das Mundstück.

Um eine Pilzinfektion im Mund- und Rachenraum zu vermeiden, spülen Sie nach jeder Anwendung des Inhalators den Mund aus, gurgeln Sie mit Wasser, ohne zu schlucken, oder putzen Sie sich die Zähne.

Wann ein neuer Inhalator benötigt wird

Sie sollten sich einen neuen Inhalator besorgen, wenn der Dosiszähler bzw. Dosisanzeiger „20“ anzeigt. Wenden Sie den Inhalator nicht weiter an, wenn „0“ anzeigt wird, da die im Inhalator verbleibende Restmenge möglicherweise nicht für einen vollen Sprühstoß ausreicht.

Wenn Sie wenig Kraft in den Händen haben, kann es leichter sein, den Inhalator mit beiden Händen zu halten. Dazu wird der Inhalator mit beiden Zeigefingern von oben und beiden Daumen von unten gehalten.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, den Inhalator zu betätigen, während Sie einatmen, können Sie die AeroChamber-Plus- Spacer benutzen. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker nach dieser Inhalierhilfe. Es ist wichtig, dass Sie die Packungsbeilage, die mit Ihrem AeroChamber-Plus- spacer geliefert wird, lesen und die Anweisungen zur Anwendung und Reinigung des AeroChamber-Plus- Spacers sorgfältig befolgen.

Reinigung des Trimbow-Inhalators

Reinigen Sie den Inhalator einmal wöchentlich.

1. Das Druckbehältnis darf nicht aus dem Inhalator genommen werden. Benutzen Sie zum Reinigen des Inhalators kein Wasser oder andere Flüssigkeiten.
2. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Mundstück, indem Sie sie vom Inhalator abziehen.
3. Wischen Sie die Innen- und Außenseite des Mundstücks und den Inhalator mit einem sauberen, trockenen Tuch ab.
4. Setzen Sie die Schutzkappe des Mundstücks wieder auf.

Wenn Sie eine größere Menge von Trimbow angewendet haben, als Sie sollten

Es ist wichtig, dass Sie Ihre Dosis so anwenden, wie von Ihrem Arzt verordnet. Erhöhen Sie Ihre verordnete Dosis nicht, ohne zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie eine größere Menge von Trimbow angewendet haben, als Sie sollten, können Nebenwirkungen wie in Abschnitt 4 beschrieben auftreten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine größere Menge von Trimbow angewendet haben, als Sie sollten, und derartige Symptome an sich bemerken. Ihr Arzt möchte möglicherweise einige Blutuntersuchungen durchführen.

Informieren Sie beim Auftreten derartiger Symptome Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Trimbow vergessen haben

Holen Sie die Anwendung möglichst bald nach. Ist Ihre nächste Dosis schon fast fällig, holen Sie die vergessene Dosis nicht nach, sondern wenden Sie einfach die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt an. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an.

Wenn Sie die Anwendung von Trimbow abbrechen

Es ist wichtig, dass Sie Trimbow jeden Tag anwenden. Beenden Sie nicht die Anwendung von Trimbow und verringern Sie nicht die Dosis, auch wenn Sie sich besser fühlen oder beschwerdefrei sind. Wenn Sie die Anwendung beenden wollen, sprechen Sie zunächst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es besteht das Risiko einer Verschlimmerung von Beschwerden wie Kurzatmigkeit und Giemen unmittelbar nach der Anwendung von Trimbow, was als paradoxer Bronchospasmus bezeichnet wird (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen). In diesem Fall sollten Sie die Anwendung von Trimbow abbrechen und unverzüglich Ihren schnellwirksamen Bedarfsinhalator anwenden, um Kurzatmigkeit und Giemen zu behandeln. Suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt,

- wenn bei Ihnen allergische Reaktionen wie Hautallergien, Quaddeln, Hautjucken, Hautausschlag (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen), Hautrötungen, Schwellung der Haut oder der Schleimhäute, insbesondere im Bereich der Augen, des Gesichts, der Lippen und des Rachens (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) auftreten.
- wenn bei Ihnen Augenschmerzen oder -beschwerden, vorübergehend verschwommene Sicht, Sehen von Lichtkreisen oder farbigen Bildern in Verbindung mit geröteten Augen auftreten. Dies könnten Anzeichen für das akute Auftreten eines Engwinkelglaukoms sein (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Anwendung von Trimbrow folgende Beschwerden bemerken – dies könnten Symptome einer Lungenentzündung sein (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Fieber oder Schüttelfrost
- vermehrte Bildung von Schleim, Farbänderung des Schleims
- stärkerer Husten oder verstärkte Atembeschwerden.

Mögliche Nebenwirkungen sind nachstehend nach ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- rauher Hals
- laufende oder verstopfte Nase und Niesen
- Pilzinfektionen des Mundes. Ausspülen des Mundes oder Gurgeln mit Wasser sowie Zähneputzen unmittelbar nach einer Inhalation können dabei helfen, diese Nebenwirkungen zu vermeiden
- Heiserkeit
- Kopfschmerzen
- Harnwegsinfektion.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- | | |
|---|--|
| • Grippe | • Rachenreizung |
| • Entzündung der Nasennebenhöhlen | • Nasenbluten |
| • juckende, laufende oder verstopfte Nase | • Mundtrockenheit |
| • Pilzinfektionen in Hals oder Speiseröhre (Ösophagus) | • Durchfall |
| • vaginale Pilzinfektionen | • Schluckbeschwerden |
| • Ruhelosigkeit | • Übelkeit |
| • Zittern | • Magenverstimmung |
| • Schwindel | • Magenbeschwerden nach einer Mahlzeit |
| • gestörter oder verminderter Geschmackssinn | • brennendes Gefühl auf den Lippen |
| • Taubheitsgefühl | • Zahnkaries |
| • Ohrentzündung | • Hautausschlag, Quaddeln, Juckreiz |
| • unregelmäßiger Herzschlag | • vermehrtes Schwitzen |
| • Veränderungen im Elektrokardiogramm (Herzaktivität) | • Muskelkrämpfe und -schmerzen |
| • ungewöhnlich schneller Herzschlag und Herzrhythmusstörungen | • Schmerzen in den Armen oder Beinen |
| • Herzklopfen (Gefühl eines nicht normalen Herzschlags) | • Schmerzen in Muskeln, Knochen oder Gelenken des Brustraums |
| • Gesichtsrötung | • Schmerzen beim Wasserlassen und häufiges Wasserlassen |
| • erhöhte Durchblutung in bestimmten Körpergeweben | • Schwierigkeiten und Schmerzen beim Wasserlassen |
| • Husten und Husten mit Auswurf | • Müdigkeit und Schwäche |
| | • Abnahme einiger Blutwerte, z. B. bestimmte weiße Blutkörperchen (sog. Granulozyten), Kalium oder Cortisol |
| | • Anstieg einiger Blutwerte: Blutzucker, C-reaktives Protein, Anzahl der Blutplättchen, Insulin, freie Fettsäuren oder Ketone. |

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- | | |
|--|--|
| • Pilzinfektionen im Brustraum | • Austreten von Blut aus einem Gefäß in das umgebende Gewebe |
| • verminderter Appetit | • Anstieg oder Abfall des Blutdrucks |
| • Schlafstörungen (zu lange oder zu kurze Schlafdauer) | • Schmerzen im hinteren Bereich von Mund und Rachen |
| • starke Brustschmerzen | |

- Gefühl eines ausgebliebenen Herzschlags, ungewöhnlich langsamer Herzschlag
- Nierenentzündung.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- niedrige Anzahl an bestimmten Blutzellen (Blutplättchen)
- Atemnot oder Kurzatmigkeit
- Anschwellen von Händen und Füßen
- Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen.

In sehr seltenen Fällen können bei langfristiger Anwendung hochdosierter inhalativer Kortikosteroide Wirkungen auf den Körper auftreten:

- Funktionsstörungen der Nebennieren (Nebennierensuppression)
- Abnahme der Knochenmineraldichte (Ausdünnung der Knochen)
- Trübung der Augenlinsen (Katarakt).

Trimbow enthält kein hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid, Ihr Arzt möchte aber möglicherweise von Zeit zu Zeit die Cortisolspiegel in Ihrem Blut überprüfen.

Die folgenden Nebenwirkungen können ebenfalls bei langfristiger Anwendung hochdosierter inhalativer Kortikosteroide auftreten, die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist jedoch nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Depression
- Angstgefühl, Nervosität, Erregtheit oder Reizbarkeit.

Diese Ereignisse treten häufiger bei Kindern auf.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Trimbow aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ / „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Vor Abgabe:

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

Keinen Temperaturen über 50°C aussetzen.

Druckbehältnis nicht durchbohren.

Druckbehältnis mit 60 Sprühstößen (Hüben):

Nach Abgabe kann der Inhalator für maximal 2 Monate bei einer Temperatur von bis zu 25°C gelagert werden.

Druckbehältnis mit 120 und 180 Sprühstößen (Hüben):

Nach Abgabe kann der Inhalator für maximal 4 Monate bei einer Temperatur von bis zu 25°C gelagert werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Trimbow enthält

Die Wirkstoffe sind: Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und Glycopyrronium.

Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)).

Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)).

Die sonstigen Bestandteile sind: Ethanol, Salzsäure, Treibmittel: Norfluran.

Wie Trimbow aussieht und Inhalt der Packung

Trimbow ist eine Druckgasinhalation, Lösung.

Trimbow besteht aus einem Druckbehältnis (aus beschichtetem Aluminium) mit einem Dosierventil. Das Druckbehältnis befindet sich in einem Kunststoffinhalator. Dieser ist mit einem Mundstück und einer Schutzkappe aus Kunststoff sowie entweder einem Dosiszähler (Behältnisse mit 60 und 120 Hüben) oder einer Dosisanzeige (Behältnisse mit 180 Hüben) ausgestattet.

Jede Packung enthält ein Druckbehältnis mit entweder 60, 120 oder 180 Hüben. Zudem stehen Bündelpackungen mit entweder 2 oder 3 Druckbehältnissen mit jeweils 120 Hüben zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 Ltd
Tel: + 44 (0)161 488 5555

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.