

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trimbow 87 microgramos/5 microgramos/9 microgramos solución para inhalación en envase a presión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis liberada (la dosis que sale del aplicador bucal) contiene 87 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio (en forma de 11 microgramos bromuro de glicopirronio).

Cada dosis medida (la dosis que sale de la válvula) contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio (en forma de 12,5 microgramos bromuro de glicopirronio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación en envase a presión (inhalación en envase a presión).

Solución de aspecto incoloro a amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de mantenimiento en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticoesteroide inhalado y un agonista beta2 de acción prolongada o con una combinación de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada (para los efectos sobre el control de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones, ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis recomendada es de dos inhalaciones de Trimbow dos veces al día.

La dosis máxima es de dos inhalaciones de Trimbow dos veces al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (igual o superior a 65 años).

Insuficiencia renal

Trimbow puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. El uso de Trimbow en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal que requiere diálisis, especialmente si se asocia a una reducción significativa del peso corporal, solo se debe considerar si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver sección 4.4 y sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No hay datos relevantes sobre el uso de Trimbow en los pacientes con insuficiencia hepática grave y el medicamento se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 4.4 y sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de Trimbow en la población pediátrica (de edad inferior a 18 años) para la indicación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no es relevante.

Forma de administración

Uso por vía inhalatoria.

Para garantizar la adecuada administración del medicamento, un médico u otro profesional sanitario debe instruir al paciente sobre cómo utilizar correctamente el inhalador, así como comprobar periódicamente la idoneidad de la técnica inhalatoria del paciente. Se debe aconsejar al paciente que lea detenidamente el prospecto y siga las instrucciones de uso incluidas en el mismo.

Tras la inhalación, los pacientes deben enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua sin tragarla o cepillarse los dientes (ver las secciones 4.4 y 6.6).

Trimbow viene provisto de un contador de dosis o indicador de dosis en la parte posterior del inhalador, que indica cuántas pulsaciones quedan. En los envases a presión de 60 y 120 pulsaciones, cada vez que el paciente presiona el dispositivo se libera una dosis de solución y el contador resta una unidad.

En el envase a presión de 180 pulsaciones, cada vez que el paciente presiona el dispositivo se libera una dosis de solución y el contador gira un poco; el número de dosis restantes se indica en intervalos de 20 dosis.

Se debe advertir a los pacientes que no dejen caer el inhalador, ya que ello podría provocar que descontara el contador.

Para consultar las instrucciones de uso, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No apto para uso en episodios agudos

Trimbow no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo ni para tratar una exacerbación aguda de la EPOC (es decir, como terapia de rescate).

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata tras la administración de Trimbow. Si aparecen signos indicativos de reacciones alérgicas, en especial angioedema (incluidas dificultades para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, los labios y la cara), urticaria o erupción cutánea, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Trimbow e instaurar una terapia alternativa.

Broncoespasmo paradójico

Se puede producir un broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y la disnea tras la administración de la dosis. Esto se debe tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida (de rescate). Se debe interrumpir de inmediato la administración de Trimbow, evaluar al paciente e instaurar una terapia alternativa, si es necesario.

Deterioro de la enfermedad

Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con Trimbow. Si los pacientes consideran que el tratamiento no es eficaz, deben continuar con el mismo y buscar asistencia médica. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y hace necesaria una reevaluación del tratamiento. El deterioro súbito y progresivo de los síntomas de la EPOC resulta potencialmente mortal, y el paciente debe buscar atención médica urgente.

Efectos cardiovasculares

Trimbow se debe usar con precaución en pacientes con arritmias cardíacas, especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado y taquiarritmias (latido cardíaco acelerado y/o irregular), estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía grave (especialmente infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva), vasculopatías oclusivas (especialmente arterioesclerosis), hipertensión arterial y aneurisma. También se debe proceder con precaución al tratar a los pacientes que se sospecha o se sabe que tienen una prolongación del intervalo QTc (QTc > 450 milisegundos para los hombres o > 470 milisegundos para las mujeres), ya sea congénito o inducido por medicamentos, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos con Trimbow.

Si se programa una anestesia con anestésicos halogenados, se debe garantizar que Trimbow no se administre durante al menos 12 horas antes del inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardíacas.

También se requiere precaución cuando se utilice Trimbow en pacientes con hipertiroidismo, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipopotasemia no tratada.

Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

Efectos de corticoesteroides sistémicos

Se pueden producir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente cuando se prescriben dosis altas durante periodos de tiempo prolongados. La dosis diaria de Trimbow corresponde a una dosis media de corticoesteroide inhalado; además, es mucho menos probable que se produzcan estos efectos que con los corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos se encuentran: síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento, reducción de la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y, más raramente, diversos efectos psicológicos o conductuales entre los que se encuentran hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en los niños). Por lo tanto, es importante evaluar al paciente periódicamente.

Trimbow se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente o con infecciones fúngicas y víricas de las vías respiratorias.

Hipopotasemia

La terapia con agonistas beta2 puede provocar una hipopotasemia potencialmente grave, que puede causar efectos adversos cardiovasculares. Se aconseja especial precaución en la EPOC grave, ya que este efecto puede verse potenciado por la hipoxia. La hipopotasemia también puede verse potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hipopotasemia, como los derivados xantínicos, los esteroides y los diuréticos (ver sección 4.5).

También se recomienda precaución cuando se utilicen varios broncodilatadores de rescate. En estas situaciones se recomienda monitorizar las concentraciones séricas de potasio.

Hiperglucemia

La inhalación de formoterol puede provocar un aumento de las concentraciones sanguíneas de glucosa. Por lo tanto, se debe monitorizar la glucosa sanguínea durante el tratamiento, siguiendo las directrices establecidas en los pacientes con diabetes.

Efecto anticolinérgico

El glicopirronio se debe usar con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática o retención urinaria. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho y de que deben interrumpir el tratamiento con Trimbow y ponerse en contacto con su médico inmediatamente si aparece alguno de estos signos o síntomas. Además, debido al efecto anticolinérgico del glicopirronio, no se recomienda la administración concomitante a largo plazo de Trimbow con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos (ver sección 4.5).

Pacientes con insuficiencia renal grave

En los pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos aquellos con nefropatía terminal que requiere diálisis, especialmente si se asocia a una reducción significativa del peso corporal, solo se debe usar Trimbow si el beneficio esperado supera al posible riesgo (ver sección 5.2). Se debe monitorizar a estos pacientes en busca de posibles reacciones adversas.

Pacientes con insuficiencia hepática grave

En los pacientes con insuficiencia hepática grave, solo se debe usar Trimbow si el beneficio esperado supera al posible riesgo (ver sección 5.2). Se debe monitorizar a estos pacientes en busca de posibles reacciones adversas.

Uso con un espaciador

Los datos farmacocinéticos con dosis únicas (ver sección 5.2) han demostrado que, en comparación con el empleo habitual sin un dispositivo espaciador, el uso de Trimbow con el dispositivo espaciador AeroChamber Plus aumenta la exposición sistémica total (AUC_{0-t}) al glicopirronio. Sin embargo, los datos de seguridad disponibles de los estudios clínicos a largo plazo no han suscitado ningún problema de seguridad relevante (ver sección 5.1).

Prevención de las infecciones orofaríngeas

Con el fin de reducir el riesgo de infección orofaríngea por *Candida*, se debe aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua sin tragársela o se cepillen los dientes tras la inhalación de la dosis prescrita.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticoesteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Dado que el glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, podrían producirse interacciones medicamentosas con los medicamentos que afectan a los mecanismos de excreción renal (ver sección 5.2). El efecto de la inhibición del transporte de cationes orgánicos (usando cimetidina como inhibidor sonda de los transportadores OCT2 y MATE1) en los riñones sobre la eliminación del glicopirronio inhalado mostró un aumento limitado de la exposición sistémica total (AUC_{0-t}), del 16 %, y una ligera disminución del aclaramiento renal, del 20 %, debido a la administración concomitante de cimetidina.

La beclometasona es menos dependiente del metabolismo por CYP3A que algunos otros corticoesteroides y, por lo general, las interacciones son poco probables; no obstante, no puede descartarse la posibilidad de que se produzcan reacciones sistémicas con el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ritonavir, cobicistat) y, por tanto, se recomienda precaución y un control adecuado con el uso de estos medicamentos.

Interacciones farmacodinámicas

Relacionadas con el formoterol

Se deben evitar los betabloqueantes no selectivos (incluidos los colirios) en los pacientes tratados con formoterol inhalado. Si se administran por motivos de urgencia, el efecto del formoterol se verá reducido o suprimido.

El uso concomitante de otros medicamentos beta-adrenérgicos puede provocar efectos potencialmente aditivos; por lo tanto, se requiere precaución cuando se prescriban otros medicamentos beta-adrenérgicos concomitantemente con formoterol.

El tratamiento concomitantemente con quinidina, disopiramida, procainamida, antihistamínicos, inhibidores de la monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas puede prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Además, la L-dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los simpaticomiméticos beta2.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa, incluidos los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, pueden desencadenar reacciones hipertensivas.

Existe un riesgo elevado de arritmias en los pacientes sometidos a anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas beta2 (ver sección 4.4). La hipopotasemia puede aumentar la propensión a las arritmias en los pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

Relacionadas con el glicopirronio

No se ha estudiado la administración concomitante a largo plazo de Trimbrow con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y, por lo tanto, no se recomienda su administración (ver sección 4.4).

Excipientes

Trimbow contiene una pequeña cantidad de etanol. Existe una posibilidad teórica de interacción en los pacientes particularmente sensibles tratados con disulfiram o metronidazol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay experiencia ni datos indicativos de problemas de seguridad con el uso del propelente norflurano (HFA134a) durante el embarazo o la lactancia en seres humanos. No obstante, los estudios del efecto de HFA134a sobre la función reproductora y el desarrollo embriofetal en animales no mostraron efectos adversos clínicamente relevantes.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Trimbow en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se sabe que los glucocorticoides causan efectos en la fase temprana de la gestación, mientras que los simpaticomiméticos beta2 como el formoterol tienen efectos tocolíticos. Por lo tanto, como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Trimbow durante el embarazo y durante el trabajo de parto.

Trimbow solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre supera al posible riesgo para el feto. Los lactantes y recién nacidos de madres tratadas con dosis significativas de Trimbow deben ser monitorizados ante la posibilidad de supresión adrenal.

Lactancia

No hay datos clínicos relevantes relativos al uso de Trimbow durante la lactancia en los seres humanos.

Los glucocorticoides se excretan en la leche materna. Es razonable asumir que el dipropionato de beclometasona y sus metabolitos también se excretan en la leche materna. Se desconoce si el formoterol o el glicopirronio (incluidos sus metabolitos) pasan a la leche materna, pero se han detectado en la leche de animales lactantes. Los fármacos anticolinérgicos como el glicopirronio podrían suprimir la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Trimbow tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con Trimbow con respecto a su seguridad para la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales han mostrado deterioro de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Trimbow sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Trimbow fueron candidiasis oral (que ocurrió en el 0,8 % de los sujetos expuestos), que normalmente se asocia a los corticoesteroides inhalados; espasmos musculares (0,4 %), que se pueden atribuir al componente agonista beta2 de acción prolongada; y sequedad de boca (0,4 %), que es un efecto anticolinérgico típico.

Tabla de reacciones adversas

El programa de desarrollo clínico de Trimbow se realizó en pacientes con EPOC moderada, grave o muy grave. Se trató a un total de 3.346 pacientes con dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio 87 microgramos/5 microgramos/9 microgramos en la pauta posológica deseada (dos inhalaciones dos veces al día) en estudios de dosis múltiples.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía (en pacientes con EPOC), faringitis, candidiasis oral, infección del tracto urinario ¹ , nasofaringitis ¹	Frecuentes
	Gripe ¹ , infección fúngica oral, candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica ¹ , sinusitis ¹ , rinitis ¹ , gastroenteritis ¹ , candidiasis vulvovaginal ¹	Poco frecuentes
	Infección (fúngica) de las vías respiratorias bajas	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Granulocitopenia ¹	Poco frecuentes
	Trombocitopenia ¹	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Dermatitis alérgica ¹	Poco frecuentes
	Reacciones de hipersensibilidad, incluidos eritema, edema de labios, cara, ojos y faringe	Raras
Trastornos endocrinos	Supresión adrenal ¹	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia	Poco frecuentes
	Disminución del apetito	Raras
Trastornos psiquiátricos	Agitación ¹	Poco frecuentes
	Hiperactividad psicomotora ¹ , trastornos del sueño ¹ , ansiedad, depresión ¹ , agresividad ¹ , cambios conductuales (predominantemente en niños) ¹	Frecuencia no conocida
	Insomnio	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Temblor, mareo, disgeusia ¹ , hipoestesia ¹	Poco frecuentes
	Hipersomnio	Raras
Trastornos oculares	Visión borrosa ¹ (ver también sección 4.4)	Frecuencia no conocida
	Glaucoma ¹ , cataratas ¹	Muy raras
Trastornos del oído y del laberinto	Otosalpingitis ¹	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular, prolongación del QT electrocardiográfico, taquicardia, taquiarritmia ¹ , palpitaciones	Poco frecuentes
	Angina de pecho (estable ¹ e inestable), extrasístoles ventriculares ¹ , ritmo nodal, bradicardia sinusal	Raras
Trastornos vasculares	Hiperemia ¹ , rubor ¹ , hipertensión	Poco frecuentes
	Extravasación sanguínea	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Frecuentes
	Tos, tos productiva ¹ , irritación de garganta, epistaxis ¹	Poco frecuentes
	Broncoespasmo paradójico ¹ , dolor orofaríngeo, eritema faríngeo, inflamación faríngea, sequedad de garganta	Raras
	Disnea ¹	Muy raras

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ¹ , sequedad de boca, disfagia ¹ , náuseas, dispepsia ¹ , sensación de quemazón en los labios ¹ , caries dental ¹ , estomatitis (aftosa)	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea ¹ , urticaria ¹ , prurito, hiperhidrosis ¹	Poco frecuentes
	Angioedema ¹	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, mialgias, dolor en las extremidades ¹ , dolor torácico musculoesquelético ¹	Poco frecuentes
	Retraso en el crecimiento ¹	Muy raras
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria, nefritis ¹	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga ¹	Poco frecuentes
	Astenia	Raras
	Edema periférico ¹	Muy raras
Exploraciones complementarias	Aumento de la proteína C reactiva ¹ , aumento del recuento de plaquetas ¹ , aumento de ácidos grasos libres ¹ , aumento de insulina en sangre ¹ , aumento de cuerpos cetónicos en sangre ¹ , disminución del cortisol ¹	Poco frecuentes
	Aumento de la presión arterial ¹ , disminución de la presión arterial ¹	Raras
	Disminución de la densidad ósea ¹	Muy raras

¹ Reacciones adversas notificadas en la Ficha Técnica o RCP para al menos uno de los componentes individuales, pero no observadas como reacciones adversas en el desarrollo clínico de Trimbow

Entre las reacciones adversas observadas, las siguientes se asocian típicamente con:

Dipropionato de beclometasona: neumonía, infecciones fúngicas orales, infección fúngica de las vías respiratorias bajas, disfonía, irritación de garganta, hiperglucemia, trastornos psiquiátricos, disminución del cortisol, visión borrosa.

Formoterol: hipopotasemia, hiperglucemia, temblor, palpitaciones, espasmos musculares, prolongación del QT electrocardiográfico, aumento de la presión arterial, disminución de la presión arterial, fibrilación auricular, taquicardia, taquiarritmia, angina de pecho (estable e inestable), extrasístoles ventriculares, ritmo nodal.

Glicopirronio: glaucoma, fibrilación auricular, taquicardia, palpitaciones, sequedad de boca, caries dental, disuria, retención urinaria, infección del tracto urinario.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Una sobredosis de Trimbow puede producir signos y síntomas debidos a las acciones de sus componentes individuales, incluidos los observados con la sobredosis de otros agonistas beta2 o anticolinérgicos, y concordantes con los efectos de clase conocidos de los corticoesteroides inhalados (ver sección 4.4). En caso de sobredosis, los síntomas del paciente deben recibir tratamiento de apoyo junto con una adecuada monitorización, según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos incluidas combinaciones triples con corticoesteroides. Código ATC: R03AL09.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Trimbow contiene dipropionato de beclometasona, formoterol y glicopirronio en una formulación en solución que genera un aerosol con partículas extrafinas con un diámetro aerodinámico mediano de masa (DAMM) promedio de aproximadamente 1,1 micras y depósito conjunto de los tres componentes. Las partículas en aerosol de Trimbow son en promedio mucho más pequeñas que las suministradas con las formulaciones no extrafinas. Para el dipropionato de beclometasona, esto da lugar a un efecto más potente que el de las formulaciones con una distribución de tamaño de las partículas no extrafina (100 microgramos de dipropionato de beclometasona extrafino en Trimbow equivalen a 250 microgramos de dipropionato de beclometasona en una formulación no extrafina).

Dipropionato de beclometasona

El dipropionato de beclometasona administrado por vía inhalatoria en las dosis recomendadas tiene una acción antiinflamatoria glucocorticoidea en los pulmones. Los glucocorticoides se utilizan comúnmente para la supresión de la inflamación en enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias tales como la EPOC. Su acción está mediada por la unión a receptores glucocorticoideos en el citoplasma, lo que origina un aumento de la transcripción de genes que codifican proteínas antiinflamatorias.

Formoterol

El formoterol es un agonista adrenérgico beta2 selectivo que produce una relajación del músculo liso bronquial en los pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador se establece rápidamente, en un plazo de 1-3 minutos después de la inhalación, y tiene una duración de 12 horas tras una dosis única.

Glicopirronio

El glicopirronio es un antagonista de los receptores muscarínicos (anticolinérgico) de acción prolongada y elevada afinidad, utilizado por vía inhalatoria como tratamiento broncodilatador para la EPOC. El glicopirronio actúa bloqueando la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias, lo que provoca su dilatación. El bromuro de glicopirronio es un antagonista de alta afinidad de los receptores muscarínicos con una selectividad más de 4 veces mayor para los receptores M3 humanos que para el receptor M2 humano, tal como se ha demostrado.

Eficacia clínica y seguridad

El programa de desarrollo clínico de fase III en la EPOC incluyó dos ensayos controlados con fármaco activo de 52 semanas de duración. En el ensayo TRILOGY, Trimbow se comparó con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol 100/6 microgramos, dos inhalaciones dos veces al día (1.368 pacientes aleatorizados). En el ensayo TRINITY, Trimbow se comparó con tiotropio 18 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura), una inhalación una vez al día; además, se compararon sus efectos con una combinación triple por separado compuesta por una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol 100/6 microgramos, dos inhalaciones dos veces al día, más tiotropio 18 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura), una inhalación una vez al día (2.691 pacientes aleatorizados). Ambos ensayos se realizaron en pacientes con un diagnóstico clínico de EPOC con limitación al flujo aéreo grave o muy grave (VEF₁ inferior al 50 % del predicho), puntuación de 10 o más en la prueba CAT (*COPD Assessment Test*) de evaluación de los síntomas en la EPOC y al menos una exacerbación de la EPOC en el año anterior. Los dos ensayos incluyeron aproximadamente un 20 % de pacientes que utilizaron el espaciador AeroChamber Plus.

Además, se realizaron dos ensayos de fase IIIb con el fin de respaldar la eficacia clínica y la seguridad de Trimbow. TRISTAR fue un ensayo abierto controlado con fármaco activo de 26 semanas de duración en el que Trimbow se comparó con una combinación por separado compuesta por una combinación fija de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos polvo para inhalación, una inhalación una vez al día, más tiotropio 18 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura), una inhalación una vez al día (1.157 pacientes aleatorizados). TRIBUTE fue un ensayo controlado con fármaco activo de 52 semanas de duración en el que Trimbow se comparó con una combinación fija de indacaterol/glicopirronio 85/43 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura), una inhalación una vez al día (1.532 pacientes aleatorizados). Los dos ensayos se realizaron en una población de pacientes con EPOC similar a las de los ensayos TRILOGY y TRINITY.

Reducción de las exacerbaciones de la EPOC

En comparación con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol, Trimbow redujo la tasa de exacerbaciones moderadas/graves a lo largo de 52 semanas en un 23 % (tasa: 0,41 frente a 0,53 eventos por paciente/año; $p = 0,005$). En comparación con el tiotropio, Trimbow redujo la tasa de exacerbaciones moderadas/graves a lo largo de 52 semanas en un 20 % (tasa: 0,46 frente a 0,57 eventos por paciente/año; $p = 0,003$). En comparación con una combinación fija de indacaterol y glicopirronio, Trimbow redujo la tasa de exacerbaciones moderadas/graves a lo largo de 52 semanas en un 15 % (tasa: 0,50 frente a 0,59 eventos por paciente/año; $p = 0,043$). En comparación con el tiotropio, Trimbow también redujo la tasa de exacerbaciones graves (es decir, excluidas las exacerbaciones moderadas) en un 32 % (tasa: 0,067 frente a 0,098 eventos por paciente/año; $p = 0,017$). No se observaron diferencias al comparar Trimbow con la combinación triple por separado compuesta por una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol más tiotropio (tasa de exacerbaciones moderadas/graves: 0,46 frente a 0,45 eventos por paciente/año). Además, en comparación tanto con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol como con el tiotropio, Trimbow prolongó significativamente el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación ((hazard ratio) razón de riesgo instantáneo: 0,80 y 0,84, respectivamente; $p = 0,020$ y $0,015$, respectivamente), sin diferencias entre Trimbow y la combinación triple por separado compuesta por una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol más tiotropio ((hazard ratio) razón de riesgo instantáneo: 1,06).

Efectos sobre la función pulmonar

VEF₁ pre-dosis

En comparación con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol, Trimbow mejoró el VEF₁ previo a la dosis en 81 ml tras 26 semanas de tratamiento y en 63 ml tras 52 semanas de tratamiento. En comparación con el tiotropio, Trimbow mejoró el VEF₁ previo a la dosis en 51 ml tras 26 semanas de tratamiento y en 61 ml tras 52 semanas de tratamiento. Estas mejorías fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En comparación con una combinación fija de indacaterol y glicopirronio, Trimbow mejoró el VEF₁ previo a la dosis promedio a lo largo del periodo de tratamiento de 52 semanas en 22 ml ($p = 0,018$). Se observaron mejorías similares, aunque no estadísticamente significativas, en las semanas 26 y 52.

No se observaron diferencias al comparar Trimbow con la combinación triple por separado compuesta por una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol más tiotropio (diferencia de 3 ml en el VEF₁ previo a la dosis tras 52 semanas de tratamiento).

VEF₁ 2 horas post-dosis

En comparación con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol, Trimbow mejoró significativamente el VEF₁ 2 horas después de la dosis en 117 ml tras 26 semanas de tratamiento y en 103 ml tras 52 semanas de tratamiento ($p < 0,001$). Esta variable solo se determinó en el ensayo TRILOGY.

Capacidad inspiratoria (CI)

En comparación con el tiotropio, Trimbow mejoró significativamente la CI en 39 ml ($p = 0,025$) y 60 ml ($p = 0,001$) tras 26 y 52 semanas de tratamiento, respectivamente. Se observaron efectos similares al comparar Trimbow con la combinación triple por separado. Esta variable solo se determinó en el ensayo TRINITY.

Resultados sintomáticos

Trimbow mejoró significativamente la disnea (medida como la puntuación focal en el TDI [*Transition Dyspnoea Index*]) tras 26 semanas de tratamiento en comparación con la situación basal (en 1,71 unidades; $p < 0,001$), pero la diferencia media ajustada frente a una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol no fue estadísticamente significativa (0,21 unidades; $p = 0,160$). Un análisis de los respondedores mostró que un porcentaje significativamente mayor de pacientes presentaron una mejoría clínicamente significativa (puntuación focal igual o superior a 1) tras 26 semanas con Trimbow que con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol (57,4 % frente a 51,8 %; $p = 0,027$). El TDI solo se determinó en el ensayo TRILOGY. Trimbow también fue superior en un grado estadísticamente significativo frente a una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol, al tiotropio y a una combinación fija de indacaterol y glicopirronio en cuanto a mejoría de la calidad de vida (medida como la puntuación total en el SGRQ [*Saint George Respiratory Questionnaire*]). No se observaron diferencias al comparar Trimbow con la combinación triple por separado compuesta por una combinación fija de fluticasona y vilanterol más tiotropio. Un análisis de los respondedores mostró que un porcentaje significativamente mayor de pacientes presentaron una mejoría clínicamente significativa (reducción con respecto a la situación basal igual o superior a 4) tras 26 y 52 semanas con Trimbow que con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol, y que con el tiotropio.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Trimbow en todos los grupos de la población pediátrica en la EPOC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Relacionadas con Trimbow

La exposición sistémica al dipropionato de beclometasona, el formoterol y el glicopirronio se ha investigado en un estudio farmacocinético realizado en sujetos sanos. En el estudio se compararon los datos obtenidos tras el tratamiento con una dosis única de Trimbow (4 inhalaciones de 100/6/25 microgramos, una formulación no comercializada que contenía una dosis dos veces superior a la aprobada para el glicopirronio) o una dosis única de la combinación por separado de dipropionato de beclometasona/formoterol (4 inhalaciones de 100/6 microgramos) más glicopirronio (4 inhalaciones de 25 microgramos). La concentración plasmática máxima del principal metabolito activo del dipropionato de beclometasona (17-monopropionato de beclometasona) y el formoterol, así como la exposición sistémica a los mismos, fueron similares tras la administración de la combinación fija o por separado. Para el glicopirronio, la concentración plasmática máxima fue similar tras la administración de la combinación fija o por separado, mientras que la exposición sistémica fue ligeramente mayor tras la administración de Trimbow que con la combinación por separado. En este estudio también se investigó la posible interacción farmacocinética entre los componentes activos de Trimbow al comparar los datos farmacocinéticos obtenidos tras una dosis única de la combinación por separado o tras una dosis única de los componentes individuales dipropionato de beclometasona/formoterol o glicopirronio. No hubo datos indicativos claros de interacción farmacocinética, pero la combinación por separado mostró niveles ligeramente más altos de formoterol y glicopirronio de forma transitoria inmediatamente después de la administración en comparación con los componentes individuales. Es de destacar que el componente individual glicopirronio, formulado como inhalador a presión de dosis medida, que se utilizó en los estudios farmacocinéticos, no se encuentra disponible comercialmente.

Una comparación entre los estudios mostró que la farmacocinética del 17-monopropionato de beclometasona, el formoterol y el glicopirronio es similar en los pacientes con EPOC y en los sujetos sanos.

Efecto de un espaciador

El uso de Trimbow con el espaciador AeroChamber Plus en los pacientes con EPOC aumentó el suministro pulmonar de 17-monopropionato de beclometasona, formoterol y glicopirronio (las concentraciones plasmáticas máximas aumentaron en un 15 %, un 58 % y un 60 %, respectivamente). La exposición sistémica total (determinada mediante el AUC_{0-t}) se vio ligeramente reducida para el 17-monopropionato de beclometasona (en un 37 %) y el formoterol (en un 24 %) y, por el contrario, aumentada para el glicopirronio (en un 45 %). Ver también la sección 4.4.

Efecto de la insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve a grave no afectó a la exposición sistémica (AUC_{0-t}) al dipropionato de beclometasona, a su metabolito 17-monopropionato de beclometasona ni al formoterol. En el caso del glicopirronio, no hubo repercusión en los sujetos con insuficiencia renal leve y moderada. Sin embargo, en los sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m²), se observó un aumento hasta por 2,5 de la exposición sistémica total, como consecuencia de una reducción significativa de la cantidad excretada en la orina (una reducción de aproximadamente el 90 % del aclaramiento renal del glicopirronio). Las simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético mostraron que incluso cuando las covariables presentaban valores extremos (peso corporal inferior a 40 kg y tasa de filtración glomerular concomitante inferior a 27 ml/min/1,73 m²), la exposición a los principios activos de Trimbow seguía encontrándose en un intervalo de aproximadamente por 2,5 en comparación con la exposición en un paciente típico con valores de covariables medianos.

Relacionadas con el dipropionato de beclometasona

El dipropionato de beclometasona es un profármaco con débil afinidad de unión a los receptores de los glucocorticoides, que se hidroliza a través de enzimas esterasas a un metabolito activo, el 17-monopropionato de beclometasona, que tiene una actividad antiinflamatoria tópica más potente que el profármaco dipropionato de beclometasona.

Absorción, distribución y biotransformación

El dipropionato de beclometasona inhalado se absorbe rápidamente a través de los pulmones; antes de la absorción, tiene lugar una amplia conversión a 17-monopropionato de beclometasona mediada por las enzimas esterasas que se encuentran en la mayoría de los tejidos. La disponibilidad sistémica del metabolito activo proviene de la absorción pulmonar (36 %) y de la absorción gastrointestinal de la dosis ingerida. La disponibilidad del dipropionato de beclometasona ingerido es insignificante; no obstante, la conversión presistémica a 17-monopropionato de beclometasona da lugar a que el 41 % de la dosis se absorba en forma de metabolito activo. Existe un incremento aproximadamente lineal de la exposición sistémica a medida que aumenta la dosis inhalada. La biodisponibilidad absoluta tras la inhalación es de alrededor del 2 % y el 62 % de la dosis nominal para el dipropionato de beclometasona inalterado y el 17-monopropionato de beclometasona, respectivamente. Tras la administración intravenosa, la disposición del dipropionato de beclometasona y su metabolito activo se caracteriza por un elevado aclaramiento plasmático (150 y 120 l/h, respectivamente), con un pequeño volumen de distribución en el estado estacionario para el dipropionato de beclometasona (20 l) y una distribución tisular más amplia para su metabolito activo (424 l). La unión a proteínas plasmáticas es moderadamente alta.

Eliminación

La excreción por las heces es la principal vía de eliminación del dipropionato de beclometasona, sobre todo en forma de metabolitos polares. La excreción renal del dipropionato de beclometasona y sus metabolitos es insignificante. Las semividas de eliminación terminales son de 0,5 horas y 2,7 horas para el dipropionato de beclometasona y el 17-monopropionato de beclometasona, respectivamente.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética del dipropionato de beclometasona en los pacientes con insuficiencia hepática, pero, dado que el dipropionato de beclometasona sufre un metabolismo muy rápido a través de las enzimas esterasas presentes en el líquido intestinal, el suero, los pulmones y el hígado para formar los productos más polares 21-monopropionato de beclometasona,

17-monopropionato de beclometasona y beclometasona, no se prevé que la insuficiencia hepática modifique la farmacocinética ni el perfil de seguridad del dipropionato de beclometasona.

Relacionadas con el formoterol

Absorción y distribución

Tras la inhalación, el formoterol se absorbe tanto por el pulmón como por el tubo digestivo. La fracción de una dosis inhalada que se ingiere tras la administración con un inhalador de dosis medida puede oscilar entre un 60 % y un 90 %. Al menos el 65 % de la fracción ingerida se absorbe a través del tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas del principio activo inalterado se producen en un plazo de 0,5 a 1 horas después de la administración oral. La unión a proteínas plasmáticas del formoterol es del 61-64 %, con un 34 % unido a la albúmina. No hubo saturación de la unión en el intervalo de concentraciones alcanzado con las dosis terapéuticas. La semivida de eliminación determinada tras la administración oral es de 2-3 horas. La absorción del formoterol es lineal tras la inhalación de 12 a 96 microgramos de formoterol.

Biotransformación

El formoterol se metaboliza ampliamente y la vía fundamental implica una conjugación directa en el grupo hidroxilo fenólico. El conjugado con ácido glucurónico es inactivo. La segunda vía principal implica una O-desmetilación seguida de una conjugación en el grupo 2'-hidroxilo fenólico. Las isoenzimas del citocromo P450 CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9 están implicadas en la O-desmetilación del formoterol. El hígado parece ser el principal lugar de metabolismo. El formoterol no inhibe a las enzimas CYP450 en concentraciones terapéuticamente relevantes.

Eliminación

La excreción urinaria acumulada de formoterol tras una única inhalación mediante un inhalador de polvo seco aumentó linealmente en el intervalo posológico de 12-96 microgramos. En promedio, el 8 % y el 25 % de la dosis se excretó en forma de formoterol inalterado y total, respectivamente. De acuerdo con las concentraciones plasmáticas medidas tras la inhalación de una dosis única de 120 microgramos por 12 sujetos sanos, se determinó que la semivida de eliminación terminal media era de 10 horas. Los enantiómeros (R,R) y (S,S) representaron alrededor de un 40 % y un 60 % del principio activo inalterado excretado con la orina, respectivamente. La proporción relativa de los dos enantiómeros permaneció constante a lo largo del intervalo posológico estudiado y no hubo datos indicativos de una acumulación relativa de uno de ellos más que el otro tras la administración repetida. Tras la administración oral (40 a 80 microgramos), del 6 % al 10 % de la dosis se recuperó en la orina en forma de principio activo inalterado en los sujetos sanos; hasta el 8 % de la dosis se recuperó en forma de glucurónico. Un total del 67 % de una dosis oral de formoterol se excreta con la orina (principalmente en forma de metabolitos) y el resto con las heces. El aclaramiento renal del formoterol es de 150 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética del formoterol en pacientes con insuficiencia hepática; no obstante, dado que el formoterol se elimina principalmente mediante el metabolismo hepático, es previsible que se produzca una exposición aumentada en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Relacionadas con el glicopirronio

Absorción y distribución

El glicopirronio tiene una estructura de amonio cuaternario que limita su paso a través de las membranas biológicas y genera una absorción gastrointestinal lenta, variable e incompleta. Tras la inhalación del glicopirronio, la biodisponibilidad pulmonar fue del 10,5 % (con ingestión de carbón activado), mientras que la biodisponibilidad absoluta fue del 12,8 % (sin ingestión de carbón activado), lo que confirma su limitada absorción gastrointestinal e indica que más del 80 % de la exposición sistémica al glicopirronio se debió a su absorción pulmonar. Tras la inhalación repetida de dosis dos veces al día de 12,5 a 50 microgramos a través de un inhalador a presión de dosis medida en

pacientes con EPOC, el glicopirronio mostró una farmacocinética lineal con escasa acumulación sistémica en el estado estacionario (mediana del cociente de acumulación: 2,2-2,5).

El volumen de distribución (V_z) aparente del glicopirronio inhalado aumentó en comparación con la perfusión intravenosa (IV) (6.420 l frente a 323 l), lo que refleja su eliminación más lenta tras la inhalación.

Biotransformación

El patrón metabólico del glicopirronio *in vitro* (microsomas hepáticos y hepatocitos de seres humanos, perros, ratas, ratones y conejos) fue similar entre las distintas especies y la principal reacción metabólica fue la hidroxilación de los anillos fenilo o ciclopentilo. Se constató que CYP2D6 es la única enzima responsable del metabolismo del glicopirronio.

Eliminación

La semivida de eliminación media del glicopirronio en voluntarios sanos fue de aproximadamente 6 horas tras su inyección IV, mientras que tras su inhalación en pacientes con EPOC osciló entre 5 y 12 horas en el estado estacionario. Tras una inyección IV única de glicopirronio, el 40 % de la dosis se excretó en la orina en un plazo de 24 horas. En los pacientes con EPOC tratados con una administración repetida dos veces al día de glicopirronio inhalado, la fracción de la dosis excretada con la orina osciló entre un 13,0 % y un 14,5 % en el estado estacionario. El aclaramiento renal medio fue similar a lo largo del intervalo de dosis estudiadas y tras la inhalación única y repetida (intervalo: 281-396 ml/min).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Farmacología de seguridad

En un estudio de inhalación en perros monitorizados mediante telemetría, el sistema cardiovascular fue uno de los principalmente afectados por efectos agudos de Trimbow (aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial, cambios en el ECG con dosis más altas), estando los efectos probablemente relacionados principalmente con la actividad beta2 adrenérgica del formoterol y la actividad antimuscarínica del glicopirronio. No se hallaron datos indicativos de efectos superaditivos de la combinación triple cuando se comparó con los componentes individuales.

Toxicidad a dosis repetidas

En los estudios de inhalación con Trimbow a dosis repetidas de hasta 13 semanas de duración en ratas y perros, las principales alteraciones observadas guardaron relación con efectos sobre el sistema inmunitario (probablemente debidas a los efectos corticosteroideos sistémicos del dipropionato de beclometasona y de su metabolito activo 17-monopropionato de beclometasona) y sobre el sistema cardiovascular (probablemente relacionadas con la actividad beta2 adrenérgica del formoterol y con la actividad antimuscarínica del glicopirronio). El perfil toxicológico de la combinación triple reflejó el de los componentes activos individuales sin un aumento relevante de la toxicidad y sin resultados inesperados.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

El dipropionato de beclometasona/17-monopropionato de beclometasona se consideró responsable de los efectos de toxicidad para la reproducción en las ratas, como reducción de la tasa de concepción, del índice de fertilidad, de los parámetros de desarrollo embrionario temprano (pérdida de implantación), retraso en la osificación e incidencia aumentada de variaciones viscerales, mientras que los efectos tocológicos y antimuscarínicos, atribuidos a la actividad beta2 adrenérgica del formoterol y a la actividad antimuscarínica del glicopirronio, afectaron a las ratas gestantes en la fase tardía de la gestación y/o en la fase temprana de la lactancia, provocando una pérdida de las crías.

Genotoxicidad

No se ha evaluado la genotoxicidad de Trimbow, pero los componentes activos individuales carecieron de actividad genotóxica en los sistemas de ensayo convencionales.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Trimbow. No obstante, en un estudio de carcinogenicidad por inhalación en ratas de 104 semanas de duración y en un estudio de carcinogenicidad por administración oral en ratones transgénicos Tg.rasH2 de 26 semanas de duración, el bromuro de glicopirronio no mostró potencial carcinogénico y los datos publicados procedentes de estudios a largo plazo realizados con dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol en ratas no indican un potencial carcinogénico clínicamente relevante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol anhidro
Ácido clorhídrico
Norflurano (propelente)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Envase a presión de 60 pulsaciones: 21 meses.

Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica durante el uso para 2 meses a 25°C.

Tras la dispensación, el medicamento se puede conservar un máximo de 2 meses a una temperatura de hasta 25°C. Otros tiempos de conservación y condiciones durante el uso son responsabilidad del usuario.

Envase a presión de 120 y 180 pulsaciones: 22 meses.

Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica durante el uso para 4 meses a 25°C.

Tras la dispensación, el medicamento se puede conservar un máximo de 4 meses a una temperatura de hasta 25°C. Otros tiempos de conservación y condiciones durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes de la dispensación:

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

No exponer a temperaturas superiores a 50°C.

No perforar el envase a presión.

Para las condiciones de conservación durante el uso, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase a presión (recubierto de aluminio), con una válvula dosificadora. El envase a presión está insertado en un inhalador de polipropileno que incorpora un aplicador bucal y un contador de dosis

(60 pulsaciones o 120 pulsaciones por envase a presión) o un indicador de dosis (180 pulsaciones por envase a presión) y viene provisto de un capuchón de polipropileno para el aplicador bucal.

Tamaños de envase de 1 envase con 60, 120 o 180 pulsaciones y de envases múltiples de 2 o 3 envases con 120 pulsaciones cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para los farmacéuticos:

Anotar la fecha de dispensación al paciente en el envase.

Instrucciones de uso

Cebado del inhalador

Antes de utilizar el inhalador por primera vez, el paciente debe liberar una pulsación al aire para asegurarse de que funciona correctamente (cebado). Antes de cebar los envases a presión de 60, 120 o 180 pulsaciones, el contador/indicador debe mostrar una lectura de 61, 121 o 180, respectivamente. Tras el cebado, el contador/indicador debe mostrar una lectura de 60, 120 o 180.

Uso del inhalador

Los pacientes deben ponerse en pie o sentarse en posición erguida para utilizar el inhalador. Se deben seguir los siguientes pasos. **IMPORTANTE:** los pasos 2 a 5 no se deben realizar con demasiada rapidez:

1. Los pacientes deben retirar el capuchón protector del aplicador bucal y comprobar que el aplicador esté limpio y no tenga polvo ni suciedad u otras partículas extrañas.
2. Los pacientes deben espirar de forma lenta y tan profunda como les resulte cómodo para vaciar los pulmones.
3. Los pacientes deben sostener el inhalador en posición vertical con el aplicador bucal en la parte inferior, y colocarse el aplicador bucal entre los dientes sin morderlo. Los labios deben situarse entonces alrededor del aplicador bucal, con la lengua plana bajo el mismo.
4. Al mismo tiempo, los pacientes deben inhalar lenta y profundamente por la boca hasta llenar de aire los pulmones (esto debe llevar aproximadamente 4-5 segundos). Inmediatamente después de comenzar a inhalar, los pacientes deben apretar firmemente la parte superior del envase a presión para liberar una dosis.
5. A continuación, los pacientes deben aguantar la respiración tanto tiempo como les sea posible de forma cómoda y, seguidamente, retirar el inhalador de la boca y espirar lentamente. Los pacientes no deben espirar a través del inhalador.
6. Los pacientes deben comprobar entonces el contador de dosis o el indicador de dosis para asegurarse de que se ha movido en consecuencia.

Para inhalar la segunda dosis, los pacientes deben mantener el inhalador en posición vertical durante unos 30 segundos y repetir los pasos 2 a 6.

Si después de la inhalación se observa una neblina escapando por la parte superior del inhalador o por la comisura de los labios, se debe repetir el procedimiento desde el paso 2.

Después de usarlo, los pacientes deben cerrar el inhalador con la cubierta protectora del aplicador bucal y comprobar el contador o indicador de dosis.

Tras la inhalación, los pacientes deben enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua sin tragarla o cepillarse los dientes (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Cuándo adquirir un nuevo inhalador

Se debe aconsejar a los pacientes que adquieran un nuevo inhalador cuando el contador o indicador de dosis muestre el número 20. Deben dejar de usar el inhalador cuando el contador o inhalador muestre un 0, ya que cualquier dosis restante en el dispositivo puede ser insuficiente para liberar una dosis completa.

Instrucciones adicionales para grupos de pacientes específicos

Para los pacientes con debilidad en las manos, puede ser más fácil sostener el inhalador con ambas manos. Por lo tanto, los dedos índices deben colocarse en la parte superior del envase a presión y los pulgares en la base del inhalador.

Los pacientes a los que les resulte difícil sincronizar la pulsación del aerosol con la inspiración de aire pueden utilizar el dispositivo espaciador AeroChamber Plus, tras su correcta limpieza tal como se describe en el prospecto correspondiente. Su médico o farmacéutico debe asesorarles sobre el adecuado uso y cuidado del inhalador y el espaciador y comprobar su técnica para garantizar un óptimo suministro del principio activo inhalado a los pulmones. Esto puede lograrse si los pacientes utilizan el AeroChamber Plus realizando una respiración continua, lenta y profunda a través del espaciador, sin demora entre la pulsación y la inhalación. Alternativamente, los pacientes pueden simplemente inhalar y espirar (a través de la boca) tras la pulsación, tal como se indica en el prospecto del espaciador, para obtener el principio activo. Ver sección 4.4 y sección 5.2.

Limpieza

Para la limpieza habitual del inhalador, los pacientes deben retirar semanalmente el capuchón del aplicador bucal y limpiar el exterior y el interior del aplicador bucal con un paño seco. No deben retirar el envase a presión del pulsador ni usar agua u otros líquidos para limpiar el aplicador bucal.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/julio/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{DD/mes/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)} (<http://www.aemps.gob.es/>).

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**CAJA EXTERIOR (ENVASES INDIVIDUALES Y ENVASE MÚLTIPLE SOLAMENTE:
contiene blue box)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trimbow 87/5/9 microgramos solución para inhalación en envase a presión
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 87 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio.

Cada dosis medida (la dosis que sale de la válvula) contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: etanol anhidro, ácido clorhídrico; propelente: norflurano.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inhalación en envase a presión.

1 envase a presión de **60 pulsaciones**.

1 envase a presión de **120 pulsaciones**.

Envase múltiple: **240 pulsaciones** (2 envases a presión de **120 pulsaciones cada uno**).

Envase múltiple: **360 pulsaciones** (3 envases a presión de **120 pulsaciones cada uno**).

1 envase a presión de **180 pulsaciones**.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Envase a presión de 60 pulsaciones:

Tras la dispensación:

Conservar a 25°C durante un máximo de 2 meses.

Envase a presión de 120 y 180 pulsaciones:

Tras la dispensación:

Conservar a 25°C durante un máximo de 4 meses.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Antes de la dispensación:

Conservar en nevera.

No congelar.

No exponer a temperaturas superiores a 50°C.

No perforar el envase a presión.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Caja exterior del envase múltiple

Anotar también la fecha de dispensación en cada envase individual.

Fecha de dispensación

dd/mm/aaaa

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Trimbow 87/5/9 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR INTERMEDIA (ENVASE MÚLTIPLE SOLAMENTE: sin blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trimbow 87/5/9 microgramos solución para inhalación en envase a presión

dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 87 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio.

Cada dosis medida (la dosis que sale de la válvula) contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: etanol anhidro, ácido clorhídrico; propelente: norflurano.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inhalación en envase a presión.

1 envase a presión de **120 pulsaciones**.

Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Tras la dispensación:

Conservar a 25°C un máximo de 4 meses.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Antes de la dispensación:

Conservar en nevera.

No congelar.

No exponer a temperaturas superiores a 50°C.

No perforar el envase a presión.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Fecha de dispensación

dd/mm/aaaa

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Trimbow 87/5/9 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ENVASE DE ALUMINIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Trimbow 87/5/9 microgramos
inhalación en envase a presión

dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

Vía inhalatoria

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

60 pulsaciones
120 pulsaciones
180 pulsaciones

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

PULSADOR DE PLÁSTICO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Trimbow 87/5/9 µg

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Trimbow 87 microgramos/5 microgramos/9 microgramos solución para inhalación en envase a presión

dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Trimbow y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Trimbow
3. Cómo usar Trimbow
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trimbow
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Trimbow y para qué se utiliza

Trimbow es un medicamento para ayudar a respirar que contiene tres principios activos:

- dipropionato de beclometasona,
- fumarato de formoterol dihidrato y
- glicopirronio.

El dipropionato de beclometasona pertenece a un grupo de medicamentos llamados corticoesteroides, que actúan reduciendo la inflamación y la irritación en los pulmones.

El formoterol y el glicopirronio son medicamentos llamados broncodilatadores de acción prolongada. Actúan de distintas formas para relajar los músculos de las vías respiratorias, ayudando a ensancharlas y permitiéndole respirar más fácilmente.

El tratamiento regular con estos tres principios activos ayuda a aliviar y prevenir síntomas tales como la dificultad para respirar, las sibilancias y la tos en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Trimbow puede reducir las exacerbaciones (empeoramientos) de los síntomas de la EPOC. La EPOC es una enfermedad grave de evolución larga en la que las vías respiratorias se bloquean y los sacos aéreos del interior de los pulmones se dañan, provocando dificultad para respirar.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Trimbow

No use Trimbow:

Si es alérgico al dipropionato de beclometasona, al fumarato de formoterol dihidrato, al glicopirronio o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones:

Trimbow se utiliza como tratamiento de mantenimiento de la EPOC. No use este medicamento para tratar una crisis repentina de dificultad para respirar o sibilancias.

Si su respiración empeora:

Si justo después de inhalar el medicamento presenta un empeoramiento de la dificultad para respirar o las sibilancias (respiraciones con un sonido silbante), interrumpa el tratamiento con el inhalador de Trimbow y utilice en seguida su inhalador “de rescate” de acción rápida. Debe ponerse en contacto con su médico de inmediato. Su médico evaluará sus síntomas y, si es necesario, puede que le cambie el tratamiento.

Ver también la sección 4. Posibles efectos adversos.

Si la EPOC empeora:

Si sus síntomas empeoran o son difíciles de controlar (p. ej., si está utilizando otro inhalador “de rescate” con mayor frecuencia) o si su inhalador “de rescate” no mejora sus síntomas, acuda a su médico inmediatamente. Es posible que la EPOC esté empeorando y su médico tenga que recetarle un tratamiento diferente.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Trimbow:

- si tiene algún problema del corazón, como angina de pecho (dolor cardiaco, dolor en el pecho), un ataque al corazón reciente (infarto de miocardio), insuficiencia cardiaca, un estrechamiento de las arterias del corazón (enfermedad coronaria), una enfermedad de las válvulas cardiacas o cualquier otra anomalía del corazón, o si tiene una enfermedad llamada miocardiopatía hipertrófica obstructiva (también conocida como MHO, una enfermedad en la que el músculo del corazón es anómalo).
- si tiene trastornos del ritmo cardiaco, como una frecuencia cardiaca irregular, una frecuencia de pulso rápida o palpitaciones o si le han dicho que su electrocardiograma (ECG) es anómalo.
- si tiene un estrechamiento de las arterias (también conocido como arteriosclerosis), si tiene la presión arterial alta o si tiene un aneurisma (un abultamiento anómalo de la pared de un vaso sanguíneo).
- si una glándula tiroides hiperactiva.
- si tiene niveles bajos de potasio en la sangre (hipopotasemia). La combinación de Trimbow con ciertos medicamentos también para la EPOC o medicamentos tales como los diuréticos (medicamentos que hacen que el organismo pierda agua, para tratar una enfermedad cardiaca o la presión arterial alta) puede causar un marcado descenso de los niveles de potasio en la sangre. Por ello, es posible que su médico desee medir sus niveles de potasio en la sangre de vez en cuando.
- si padece cualquier enfermedad del hígado o los riñones.
- si tiene diabetes. Las dosis altas de formoterol pueden aumentar la glucosa en la sangre, por lo que es posible que sean necesarios algunos análisis de sangre adicionales para determinar sus niveles de azúcar en la misma cuando empiece a usar este medicamento y de vez en cuando durante el tratamiento.
- si tiene un tumor de la glándula suprarrenal (conocido como feocromocitoma).
- si se le va a administrar un anestésico. Dependiendo del tipo de anestésico, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Trimbow al menos 12 horas antes de la anestesia.

- si está recibiendo o ha recibido alguna vez tratamiento para la tuberculosis (TB) o si tiene una infección en el pecho.
- si tiene un problema ocular llamado glaucoma de ángulo estrecho.
- si tiene dificultades para orinar.
- si tiene una infección en la boca o la garganta.

Si se encuentra en cualquiera de las circunstancias anteriores, informe a su médico antes de empezar a usar Trimbow.

Si tiene o ha tenido cualquier problema de salud o alergia o si tiene dudas sobre si puede usar Trimbow, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar el inhalador.

Si ya está utilizando Trimbow

Si está utilizando Trimbow o dosis altas de otros corticosteroideos inhalados durante periodos de tiempo prolongados y se produce una situación de estrés (p. ej., si le han llevado al hospital tras un accidente, tiene una herida grave o antes de una operación), es posible que necesite más medicamento. En situaciones de este tipo, puede que su médico tenga que aumentarle la dosis de corticosteroides para hacer frente al estrés y puede que se los recete en forma de comprimidos o inyecciones.

Póngase en contacto con su médico si presenta visión borrosa u otras alteraciones visuales.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Trimbow

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos similares a Trimbow utilizados para su enfermedad pulmonar.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos de Trimbow, por lo que su médico le hará controles minuciosos si está tomando estos medicamentos (incluidos algunos para el VIH: ritonavir, cobicistat).

No utilice este medicamento con un medicamento betabloqueante (utilizado para tratar ciertos problemas de corazón tales como angina de pecho o para reducir la presión arterial) a menos que su médico haya escogido un betabloqueante que no afecte a su respiración. Los betabloqueantes (incluidos los betabloqueantes en colirio) pueden reducir los efectos del formoterol o hacerlos desaparecer por completo. Por otro lado, el uso de otros medicamentos beta2 agonistas (que actúan del mismo modo que el formoterol) puede aumentar los efectos del formoterol.

El uso conjunto de Trimbow con:

- medicamentos para tratar
 - ritmos cardiacos anómalos (quinidina, disopiramida, procainamida),
 - reacciones alérgicas (antihistamínicos),
 - los síntomas de la depresión o los trastornos mentales como los inhibidores de la monoamino oxidasa (p. ej., fenzina e isocarboxazida), antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina e imipramina) y fenotiazinas
 puede causar algunos cambios en el electrocardiograma (ECG, trazado cardiaco). También pueden aumentar el riesgo de alteraciones del ritmo cardiaco (arritmias ventriculares).
- medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson (levodopa), medicamentos para tratar una glándula tiroides hipoactiva (levotiroxina), medicamentos que contienen oxitocina (que causa contracciones uterinas) y el alcohol puede aumentar las posibilidades de que se produzcan efectos adversos del formoterol sobre el corazón.

- inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), incluidos medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, utilizados para tratar trastornos mentales, puede causar un aumento de la presión arterial.
- medicamentos para tratar las enfermedades cardíacas (digoxina) puede causar un descenso de los niveles de potasio en la sangre. Esto puede aumentar la probabilidad de que se produzcan ritmos cardíacos anómalos.
- otros medicamentos utilizados para tratar la EPOC (teofilina, aminofilina o corticosteroides) y diuréticos también puede causar una caída de los niveles de potasio.
- algunos anestésicos puede aumentar el riesgo de que se produzcan ritmos cardíacos anómalos.
- disulfiram, un medicamento utilizado en el tratamiento de las personas con alcoholismo (problemas con el alcohol) o metronidazol, un antibiótico para tratar infecciones en su organismo puede causar efectos adversos (p. ej., náuseas, vómitos, dolor de estómago) debido a la pequeña cantidad de alcohol que contiene Trimbow.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Solo debe usar Trimbow durante el embarazo si su médico se lo aconseja. Es preferible evitar el uso de Trimbow durante el parto debido a los efectos inhibitorios del formoterol sobre las contracciones uterinas.

No debe usar Trimbow durante la lactancia. Usted y su médico deben decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para su niño y el beneficio del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que Trimbow afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. Cómo usar Trimbow

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Adultos

La dosis recomendada es dos dosis por la mañana y dos dosis por la noche.

Si cree que el medicamento no está resultando muy eficaz, consulte a su médico.

Si ha estado utilizando otro inhalador que contenía dipropionato de beclometasona con anterioridad, consulte a su médico, ya que la dosis eficaz de dipropionato de beclometasona de Trimbow para el tratamiento de la EPOC puede ser inferior a la de otros inhaladores.

Vía de administración

Trimbow es para uso por vía inhalatoria.

Debe inhalar el medicamento a través de la boca, lo que lleva el medicamento directamente a los pulmones.

Este medicamento se encuentra en un recipiente presurizado dentro de un inhalador de plástico con un aplicador bucal.

Trimbow está disponible en tres tamaños de envase:

- un envase que proporciona 60 dosis
- un envase que proporciona 120 dosis
- un envase que proporciona 180 dosis

Si se le ha recetado un envase que proporciona 60 dosis o 120 dosis

Hay un contador en la parte posterior del inhalador, que le indica cuántas dosis quedan. Cada vez que apriete el envase a presión, se liberará una dosis de medicamento y el contador restará una unidad. Evite que le caiga el inhalador ya que ello podría provocar que descontara el contador.

Si se le ha recetado un envase que proporciona 180 dosis

Hay un indicador en la parte posterior del inhalador, que le indica cuántas dosis quedan. Cada vez que apriete el envase a presión, se liberará una dosis de medicamento y el contador girará un poco. El número de dosis restantes se muestra en intervalos de 20. Evite que le caiga el inhalador ya que ello podría provocar que descontara el contador.

Comprobación del inhalador

Antes de utilizar el inhalador por primera vez, debe comprobarlo del siguiente modo para asegurarse de que funciona adecuadamente.

1. Dependiendo del tamaño de envase que se le haya recetado, compruebe que la lectura del contador de dosis es 61 o 121 y que la lectura del indicador de dosis es 180
2. Retire el capuchón protector del aplicador bucal
3. Mantenga el inhalador verticalmente con el aplicador en la parte inferior
4. Dirija el aplicador bucal lejos de usted y apriete con firmeza el envase a presión para liberar una dosis
5. Compruebe el contador de dosis o el indicador de dosis. Si está comprobando el inhalador por primera vez, el contador debe indicar:

60
- si utiliza el envase que proporciona 60 dosis



120
- si utiliza el envase que proporciona 120 dosis



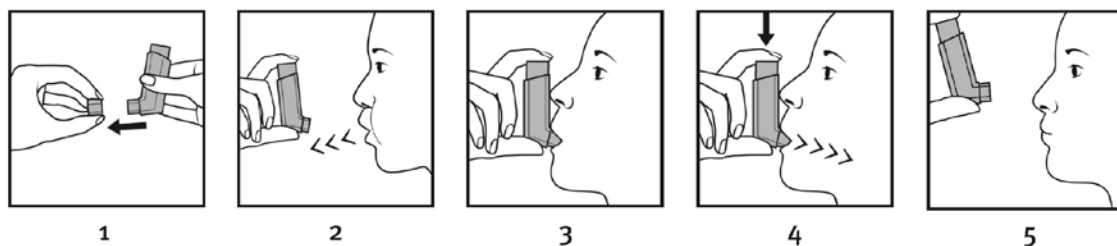
180
- si utiliza el envase que proporciona 180 dosis



Cómo usar el inhalador

Póngase de pie o siéntese erguido para realizar la inhalación.

IMPORTANTE: no realice los pasos 2 a 5 con demasiada rapidez.



1. Retire el capuchón protector del aplicador bucal y compruebe que el aplicador está limpio, es decir, que no haya restos de polvo ni suciedad.
2. Espire tan lenta y profundamente como le sea posible para vaciar los pulmones.

3. Mantenga el inhalador recto con el aplicador bucal hacia abajo y coloque el aplicador bucal entre los dientes sin morderlo. A continuación, sitúe los labios alrededor del aplicador bucal, con la lengua plana debajo del mismo.
4. Inspire lenta y profundamente a través de la boca para llenar los pulmones de aire (esto debe llevar unos 4-5 segundos). Justo después de comenzar a inhalar, apriete firmemente la parte superior del envase a presión para liberar una dosis.
5. Aguante la respiración tanto tiempo como pueda y, finalmente, retire el inhalador de la boca y espire lentamente. No expulse el aire a través del inhalador.
6. Compruebe que el contador de dosis (60/120 dosis) ha restado una unidad o que el indicador de dosis (180 dosis) ha girado un poco.

Para la segunda dosis, mantenga el inhalador en posición recta durante aproximadamente medio minuto y, a continuación, repita los pasos 2 a 5.

Si parte del gas se escapa por la parte superior del inhalador o por la comisura de los labios, significa que Trimbow no va a llegar a sus pulmones como debería. Tome otra dosis siguiendo las instrucciones empezando de nuevo por el paso 2.

Después de usarlo, vuelva a colocar el capuchón protector.

Para evitar una infección por hongos en la boca y la garganta, enjuáguese la boca o haga gárgaras con agua sin tragarla o cepílese los dientes después de cada uso del inhalador.

Cuándo adquirir un nuevo inhalador

Debe adquirir un recambio cuando el contador o indicador muestre el número 20. Deje de usar el inhalador cuando el contador o inhalador muestre un 0, ya que todo posible medicamento restante en el inhalador puede ser insuficiente para proporcionarle una dosis completa.

Si tiene debilidad para agarrar, puede que le resulte más fácil sujetar el inhalador con ambas manos: coloque los dos dedos índices en la parte superior del inhalador y los dos pulgares en la parte inferior del inhalador.

Si le resulta difícil usar el inhalador al tiempo que comienza a inhalar, puede utilizar el dispositivo espaciador AeroChamber Plus. Consulte a su médico o farmacéutico sobre este dispositivo. Es importante que lea el prospecto facilitado con el dispositivo espaciador AeroChamber Plus y que siga minuciosamente sus instrucciones de uso y limpieza.

Limpieza del inhalador Trimbow

Debe limpiar el inhalador una vez por semana.

1. No extraiga el envase a presión del inhalador ni use agua u otros líquidos para limpiarlo.
2. Retire el capuchón protector del aplicador bucal tirando de él para separarlo del inhalador.
3. Limpie por dentro y por fuera el aplicador bucal y el inhalador con un paño o pañuelo de papel limpio y seco.
4. Vuelva a colocar el capuchón del aplicador bucal.

Si usa más Trimbow del que debe

Es importante que tome la dosis tal como le ha indicado su médico. No supere la dosis prescrita sin consultar antes con su médico.

Si usa más Trimbow del que debe, pueden aparecer los efectos adversos descritos en la sección 4. Informe a su médico si ha usado más Trimbow del que debe y si experimenta cualquiera de estos síntomas. Es posible que su médico quiera realizarle algunos análisis de sangre.

Informe a su médico si experimenta cualquiera de estos síntomas.

Si olvidó usar Trimbow

Úselo en cuanto se acuerde. Si es casi la hora de la siguiente dosis, no se administre la dosis que ha omitido, sino solo la dosis siguiente a la hora correcta. No doble la dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Trimbow

Es importante usar Trimbow todos los días. No interrumpa el tratamiento con Trimbow ni disminuya la dosis, incluso aunque se encuentre mejor o no tenga síntomas. Si quiere hacer esto, consulte a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Existe un riesgo de empeoramiento de la dificultad para respirar y las sibilancias inmediatamente después de usar Trimbow, lo que se conoce como broncoespasmo paradójico (puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas). Si esto ocurre, debe interrumpir el tratamiento con Trimbow y usar sin demora su inhalador “de rescate” de acción rápida para tratar la dificultad para respirar y las sibilancias. Debe ponerse en contacto con su médico de inmediato.

Informe a su médico inmediatamente

- si experimenta reacciones alérgicas como alergias cutáneas, ronchas, picor en la piel, erupción cutánea (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas), enrojecimiento de la piel, hinchazón de la piel o las membranas mucosas, especialmente de los ojos, la cara, los labios y la garganta (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).
- si experimenta dolor o molestias en los ojos, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas asociadas a ojos rojos. Estos pueden ser signos de una crisis aguda de glaucoma de ángulo estrecho (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Informe a su médico si nota cualquiera de los siguientes síntomas durante el uso de Trimbow, ya que pueden ser debidos a una infección pulmonar (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- fiebre o escalofríos
- aumento de la producción de moco, cambio en el color del moco
- aumento de la tos o de la dificultad para respirar

Los posibles efectos adversos se enumeran a continuación de acuerdo con su frecuencia.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de garganta
- secreción o congestión nasal y estornudos
- infecciones por hongos de la boca. Enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua y cepillarse los dientes inmediatamente después de la inhalación puede ayudar a prevenir estos efectos adversos
- ronquera
- dolor de cabeza
- infección del tracto urinario

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- gripe
- inflamación de los senos paranasales
- picor, secreción u obstrucción nasal
- infecciones por hongos de la garganta o del conducto alimenticio (esófago)
- infecciones por hongos de la vagina
- agitación
- temblor
- mareo
- anomalías o reducción del sentido del gusto
- entumecimiento
- inflamación del oído
- latido cardíaco irregular
- cambios en el electrocardiograma (trazado cardíaco)
- latido cardíaco inusualmente rápido y trastornos del ritmo cardíaco
- palpitaciones (sensación de latido anómalo del corazón)
- enrojecimiento de la cara
- aumento del flujo sanguíneo a algunos tejidos del organismo
- tos y tos productiva
- irritación de la garganta
- sangrado por la nariz
- sequedad de boca
- diarrea
- dificultades para tragar
- náuseas
- estómago revuelto
- malestar estomacal después de las comidas
- sensación de quemazón en los labios
- caries
- erupción cutánea, ronchas, picor en la piel
- inflamación de la mucosa de la boca con o sin úlceras
- aumento de la sudoración
- calambres musculares y dolor en los músculos
- dolor en brazos o piernas
- dolor en los músculos, huesos o articulaciones del pecho
- cansancio
- aumento de la presión arterial
- descenso de los niveles de algunos componentes de la sangre: de ciertos glóbulos blancos llamados granulocitos, de potasio o de cortisol
- aumento de los niveles de algunos componentes de la sangre: glucosa, proteína C reactiva, número de plaquetas, insulina, ácidos grasos libres o cetonas

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- infecciones por hongos en el pecho
- disminución del apetito
- trastornos del sueño (dormir poco o demasiado)
- dolor opresivo en el pecho
- sensación de omisión de un latido cardíaco, latido cardíaco inusualmente lento
- derrame de sangre de un vaso sanguíneo a los tejidos que lo rodean
- disminución de la presión arterial
- debilidad
- dolor en la parte posterior de la boca y la garganta
- inflamación y enrojecimiento de la faringe
- sequedad de garganta
- micción dolorosa y frecuente
- dificultad y dolor al orinar
- inflamación de los riñones

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- nivel bajo del número de ciertas células de la sangre llamadas plaquetas
- sensación de ahogo o de dificultad para respirar
- hinchazón de las manos y los pies
- retraso del crecimiento en niños y adolescentes

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- visión borrosa

El uso de corticoesteroides inhalados en dosis altas durante un periodo de tiempo prolongado puede causar, en casos muy raros, efectos en el organismo:

- problemas en el funcionamiento de las glándulas suprarrenales (supresión adrenal)
- disminución de la densidad mineral ósea (adelgazamiento de los huesos)
- enturbiamiento de la lente ocular (catarata)

Trimbow no contiene un corticoesteroide inhalado en dosis altas, pero es posible que su médico desee medir sus niveles de cortisol en la sangre de vez en cuando.

Los siguientes efectos adversos también pueden producirse cuando se utilizan corticoesteroides inhalados en dosis altas durante un periodo de tiempo prolongado, pero en la actualidad su frecuencia no es conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- depresión
- sensación de preocupación, nerviosismo, sobreexcitación o irritabilidad

Estos efectos son más probables en los niños.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Trimbow

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Antes de la dispensación:

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

No exponer a temperaturas superiores a 50°C.

No perforar el envase a presión.

Envase a presión de 60 pulsaciones: Después de la dispensación, el inhalador se puede conservar a una temperatura de hasta 25°C durante un máximo de 2 meses.

Envase a presión de 120 y 180 pulsaciones: Después de la dispensación, el inhalador se puede conservar a una temperatura de hasta 25°C durante un máximo de 4 meses.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Trimbow

Los principios activos son: dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol dihidrato y glicopirronio.

Cada dosis liberada (la dosis que sale del aplicador bucal) contiene 87 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio (en forma de 11 microgramos de bromuro de glicopirronio).

Cada dosis medida (la dosis que sale de la válvula) contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio (en forma de 12,5 microgramos de bromuro de glicopirronio).

Los demás componentes son: etanol anhidro, ácido clorhídrico, propelente: norflurano.

Aspecto del producto y contenido del envase

Trimbow es una solución para inhalación en envase a presión.

Trimbow se presenta en un envase a presión (recubierto de aluminio), con una válvula dosificadora. El envase a presión está insertado en un inhalador de plástico. Este incorpora un aplicador bucal provisto de un capuchón protector de plástico y un contador de dosis (envases con 60 y 120 dosis) o un indicador de dosis (envases con 180 dosis).

Cada envase contiene un envase a presión que proporciona 60 dosis, 120 dosis o 180 dosis. Además, existen envases múltiples que contienen 2 o 3 envases a presión con 120 dosis cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Responsables de la fabricación

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italia

Chiesi SAS

2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi

41260 La Chaussée Saint Victor

Francia

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16

1010 Wien

Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

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

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

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

France
Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {mes AAAA}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.