

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trimbow 87 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá podaná dávka (dávka uvoľnená cez náustok) obsahuje 87 mikrogramov beklometazónidpropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia (ako 11 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 100 mikrogramov beklometazónidpropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia (ako 12,5 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Trimbow obsahuje 8,856 mg etanolu na jednu dávku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný roztok v tlakovom obale (inhalačná kvapalina v tlakovom obale)

Bezfarebný až žltkastý kvapalný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická obstrukčná choroba pľúc (CHCOP)

Udržiavacia liečba u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou CHCOP, ktorí nie sú dostatočne liečení kombináciou inhalačného kortikosteroidu a dlhodobo pôsobiaceho beta2-agonistu alebo kombináciou dlhodobo pôsobiaceho beta2-agonistu a dlhodobo pôsobiaceho muskarínového antagonistu (účinky na kontrolu príznakov a prevenciu exacerbácií pozri časť 5.1).

Astma

Udržiavacia liečba astmy u dospelých, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná udržiavacou kombináciou dlhodobo pôsobiaceho beta2-agonistu a strednej dávky inhalačného kortikosteroidu a u ktorých sa v predchádzajúcom roku vyskytla jedna alebo viacero exacerbácií astmy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčanou dávkou sú dve inhalácie dvakrát denne.
Maximálnou dávkou sú dve inhalácie dvakrát denne.

Patientov treba poučiť o tom, aby užívali liek Trimbow každý deň, aj keď sú asymptomatickí.

Ak sa príznaky vyskytnú v období medzi dávkami, na okamžitú úľavu sa má použiť inhalačný, krátkodobo pôsobiaci beta2-agonista.

Astma

Pri vol'be sily počiatočnej dávky lieku Trimbow (87/5/9 mikrogramov alebo 172/5/9 mikrogramov) treba zvážiť závažnosť ochorenia pacienta, jeho prechádzajúcu liečbu astmy vrátane dávky inhalačných kortikosteroidov (ICS), ako aj súčasnú liečbu pacientových príznakov astmy a riziko exacerbácie v budúcnosti.

Zníženie dávky

Stav pacientov má pravidelne posudzovať lekár, aby ich dávky beklometazónu/formoterolu/glykopyrónia zostali optimálne a menili sa len na základe jeho odporúčania. Dávky sa majú titrovať na najnižšie dávky, pri ktorých sa udržia príznaky astmy účinne pod kontrolou.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku 65 rokov a starších) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [Glomerular Filtration Rate, GFR] ≥ 50 až < 80 ml/min/1,73 m²) až stredne závažnou (GFR ≥ 30 až < 50 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek sa liek Trimbow môže používať v odporúčanej dávke. Použitie u pacientov so závažnou (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) vyžadujúcich dialýzu, najmä ak sa spája so značným znížením telesnej hmotnosti, sa má zvážiť len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

O použití lieku Trimbow u pacientov so závažnou poruchou funkciou pečene (klasifikovanou ako Childova-Pughova trieda C) nie sú k dispozícii žiadne relevantné údaje, a preto sa má liek u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

CHOCHP

Použitie lieku Trimbow sa netýka pediatrickej populácie (vo veku menej ako 18 rokov) pre indikáciu CHOCHP (chronická obstrukčná choroba plúc).

Astma

Bezpečnosť a účinnosť lieku Trimbow v pediatrickej populácii (vo veku menej ako 18 rokov) neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

Na zabezpečenie správneho podania lieku je potrebné, aby lekár alebo iný zdravotnícky pracovník ukázal pacientovi, ako sa inhalátor správne používa a tiež pravidelne kontroloval spráenosť pacientovej inhalačnej techniky (pozri „Návod na použitie“ nižšie). Pacientovi sa má odporučiť, aby si pozorne prečítał písomnú informáciu pre používateľa a postupoval podľa uvedeného návodu na použitie.

Tento liek je na zadnej strane inhalátora opatrený počítadlom dávok alebo indikátorom dávok, ktoré ukazuje počet zostávajúcich dávok. Pri tlakovom obale so 60 a 120 dávkami, po každý raz, keď pacient stlačí inhalátor, uvoľní sa dávka roztoku a počítadlo odpočíta jednu dávku.

Pri tlakovom obale so 180 dávkami, po každý raz, keď pacient stlačí tlakový obal, uvoľní sa dávka roztoku a indikátor sa pootočí. Počet zostávajúcich dávok sa znázorní v intervaloch po 20.

Pacienta treba upozorniť, aby dával pozor a inhalátor mu nespadol, pretože to môže spôsobiť, že počítadlo odpočíta dávku.

Návod na použitie

Príprava inhalátora na prvé použitie

Pred prvým použitím inhalátora má pacient vystreknúť jednu dávku do vzduchu, aby sa uistil, že inhalátor správne funguje (príprava). Pred prípravou tlakových obalov so 60, 120 alebo 180 dávkami na prvé použitie má počítadlo/indikátor ukazovať číslo 61, 121 alebo 180. Po príprave na prvé použitie má počítadlo/indikátor ukazovať číslo 60, 120 alebo 180.

Používanie inhalátora

Pri inhalácii z inhalátora má pacient stáť alebo sedieť vo vzpriamenej polohe. Má sa postupovať podľa týchto krokov.

DÔLEŽITÉ UPOZORNENIE: Kroky 2 až 5 sa nemajú vykonávať príliš rýchlo:

1. Pacient má z náustka odstrániť ochranný kryt a skontrolovať, či je náustok čistý, bez prachu a nečistôt alebo iných cudzích častíc.
2. Pacient má pomaly a bez námahy zhlboka vydýchnuť, tak, aby vydýchol všetok vzduch z plúc.
3. Pacient má držať inhalátor vo zvislej polohe tak, aby náustok smeroval nadol a vložiť si náustok medzi zuby bez zahryznutia. Pacient má potom náustok zovrieť perami a mať pod ním vystretý jazyk.
4. Pacient sa má začať pomaly a zhlboka nadychovať ústami, kým sa mu plúca nenaplnia vzduchom (má to trvať približne 4 - 5 sekúnd). Hned po začatí nádychu, má pacient pevne stlačiť vrch tlakového obalu, aby uvoľnil dávku.
5. Pacient má potom čo najdlhšie zadržať dych, vybrať inhalátor z úst a pomaly vydýchnuť. Pacient nemá vydýchnuť do inhalátora.
6. Pacient má potom skontrolovať počítadlo dávok alebo indikátor dávok, aby sa presvedčil, či sa počet dávok náležite posunul.

Na inhaláciu druhej dávky má pacient držať inhalátor vo zvislej polohe približne 30 sekúnd a zopakovať kroky 2 - 6.

Ak sa po inhalácii objaví hmla vychádzajúca z inhalátora alebo zo strán úst, postup sa má od kroku 2 zopakovať.

Po použití má pacient uzavrieť inhalátor ochranným krytom náustka a skontrolovať počítadlo dávok alebo indikátor dávok.

Po inhalácii si má pacient vypláchnuť alebo vykloktiť ústa vodou bez toho, aby ju prehltol, alebo si vyčistiť zuby (pozri tiež časť 4.4).

Kedy je potrebný nový inhalátor

Pacienta treba poučiť, aby si zaobstarali nový inhalátor, keď sa na počítadle dávok alebo indikátore dávok zobrazí číslo 20. Pacient má prestať používať inhalátor, keď sa na počítadle alebo indikátore zobrazí číslo 0, pretože akékoľvek množstvo roztoku, ktoré zostało v tlakovom obale, nemusí stačiť na podanie celej dávky.

Dodatočné pokyny pre konkrétné skupiny pacientov

Pre pacientov, ktorí majú slabé ruky, môže byť jednoduchšie držať inhalátor oboma rukami. Ukazováky sa preto majú položiť na vrch tlakového obalu a obidva palce na spodok inhalátora.

Pacienti, pre ktorých je ľahšie zosynchronizovať uvoľnenie dávky aerosólu s nádyhom, môžu použiť ako pomôcku nadstavec AeroChamber Plus, ktorý má byť správne vyčistený podľa popisu v príslušnej písomnej informácii. Lekár alebo lekárnik ich má poučiť o tom, ako správne používať a starať sa o inhalátor a nadstavec a kontrolovať ich techniku, aby sa zabezpečilo optimálne dodanie inhalovaného liečiva do plúc. To môžu pacienti dosiahnuť použitím pomôcky AeroChamber Plus, a to jedným plynulým a hlbokým nadýchnutím cez nadstavec a bez časového odstupu medzi

vstrekom a inhaláciou. Prípadne sa pacienti môžu podľa pokynov v písomnej informácii po vstreku jednoducho (ústami) nadýchnuť a vydýchnuť, a tak prijať liek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Čistenie

Na pravidelné čistenie inhalátora majú pacienti raz do týždňa odstrániť z náustka kryt a suchou handričkou utrieť vnútornú aj vonkajšiu časť náustka. Tlakový obal sa nesmie vyberať z dávkovača a na čistenie náustka sa nemá používať voda ani iné kvapaliny.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek nie je určený na akútne použitie

Tento liek nie je indikovaný na liečbu akútnych prípadov bronchospazmu ani na liečbu akútnej exacerbácie ochorenia (t. j. ako záchranná liečbu).

Precitlivenosť

Po podaní boli hlásené okamžité reakcie z precitlivenosti. Ak sa vyskytnú prejavy svedčiace o alergických reakciách, najmä angioedém (vrátane t'ažkostí s dýchaním alebo prehlitaním, opuchu jazyka, pier a tváre), urticária alebo kožná vyrážka, liečba sa má okamžite prerušiť a má sa nasadiť alternatívna liečba.

Paradoxný bronchospazmus

Po podaní dávky sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus s okamžitým zosilnením sipotu a dýchavičnosti. To sa má okamžite liečiť rýchlo pôsobiacim inhalačným bronchodilatátorom (úľavový liek). Liečba sa má okamžite prerušiť, má sa posúdiť stav pacienta a v prípade potreby sa má nasadiť alternatívna liečba.

Zhoršenie choroby

Neodporúča sa liečbu ukončiť náhle. Ak pacienti pokladajú liečbu za neúčinnú, majú v liečbe pokračovať a vyhľadať lekársku pomoc. Zvýšené používanie úľavových bronchodilatácií svedčí o zhoršení základného ochorenia a vyžaduje prehodnotenie liečby. Náhle alebo progresívne zhoršenie príznakov môže byť život ohrozujúce, a preto má pacient neodkladne absolvovať lekárske vyšetrenie.

Kardiovaskulárne účinky

V dôsledku prítomnosti dlhodobo pôsobiacich beta2-agonistov a dlhodobo pôsobiacich muskarínových antagonistov sa má liek Trimbow používať opatrne u pacientov so srdečnými arytmiami, najmä s atrioventrikulárnou blokádou tretieho stupňa a tacharytmiami (zrýchlený a/alebo nepravidelný tep srdca vrátane fibrilácie predsiení), idiopatickou subvalvulárnou aortálnou stenózou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, závažným ochorením srdca (najmä akútnym infarktom myokardu, ischemickou chorobou srdca, kongestívnym zlyhaním srdca), okluzívnymi vaskulárnymi ochoreniami (najmä artériosklerózou), arteriálou hypertenziou a aneuryzmou.

Opatrne sa má postupovať aj pri liečbe pacientov so známym predĺžením intervalu QTc alebo s podzrením na predĺženie intervalu ($QTc > 450$ milisekúnd u mužov alebo > 470 milisekúnd u žien), buď vrozeným, alebo spôsobeným liekmi. Pacienti, u ktorých sa diagnostikovali popísané kardiovaskulárne ochorenia neboli zaradení do klinických štúdií s liekom Trimbow. Obmedzené údaje u astmatických pacientov s kardiovaskulárnymi komorbiditami alebo rizikovými faktormi naznačujú, že u týchto pacientov existuje tiež vyššie riziko výskytu nežiaducich reakcií ako sú lokálne plesňové infekcie alebo dysfónia (pozri časť 4.8).

Ak sa plánuje anestézia s halogénovými anestetikami, má sa zabezpečiť, aby liek Trimbow neboli podaný najmenej 12 hodín pred začiatkom anestézie, pretože existuje riziko srdcových arytmii.

Opatrnosť je potrebná aj pri liečbe u pacientov s tyreotoxikózou, diabetom mellitus, feochromocytómom a neliečenou hypokaliémiou.

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónie vrátane pneumónie vyžadujúcej hospitalizáciu. Existujú určité dôkazy, že so zvyšujúcou sa dávkou steroidov stúpa riziko pneumónie, to sa však v rámci všetkých štúdií presvedčivo nepreukázalo.

O rozdieloch v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidných liekov vo vzťahu k miere rizika pneumónie neexistujú žiadne presvedčivé dôkazy.

Lekári majú u pacientov s CHOCHP nadálej sledovať možný vznik pneumónie, pretože klinické prejavy týchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Medzi rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP patrí súčasné fajčenie, vyšší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a závažná CHOCHP.

Systémové účinky kortikosteroidov

Systémové účinky sa môžu vyskytnúť pri použití ktoréhokoľvek inhalačného kortikosteroidu, hlavne ak sa podáva dlhodobo vo vysokých dávkach. Denná dávka lieku Trimbow zodpovedá strednej dávke inhalačných kortikosteroidov; okrem toho je výskyt týchto účinkov oveľa menej pravdepodobný v porovnaní s perorálne podávanými kortikosteroidmi. K možným systémovým účinkom patria: Cushingov syndróm, cushingoidné príznaky, adrenálna supresia, spomalenie rastu, zníženie minerálnej hustoty kostí a zriedkavejšie sa môžu vyskytnúť rôzne účinky na psychiku alebo správanie vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresivity (najmä u detí). Preto je dôležité pacienta pravidelne kontrolovať a dávku inhalačného kortikosteroidu znížiť na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola astmy (pozri časť 4.2).

U pacientov s aktívnou alebo latentnou plíucnou tuberkulózou a u pacientov s plesňovou a vírusovou infekciou dýchacích ciest sa má liek Trimbow podávať opatrne.

Hypokaliémia

Pri liečbe beta2-agonistami môže dôjsť k potenciálne závažnej hypokaliémii. To má vplyv na vysolenie nežiaducich kardiovaskulárnych účinkov. U pacientov so závažným ochorením sa odporúča osobitná opatrnosť, pretože tento účinok môže byť zosilnený hypoxiou. Hypokaliémia sa môže tiež zosilniť súbežnou liečbou inými liekmi, ktoré môžu vyvoláť hypokaliému, ako sú deriváty xantínu, steroidy a diuretiká (pozri časť 4.5).

Opatrnosť sa odporúča aj v prípade, že sa používa niekoľko úľavových bronchodilatancií. V takýchto situáciách sa odporúča sledovať hladiny draslíka v sére.

Hyperglykémia

Inhalácia formoterolu môže spôsobiť zvýšenie hladiny glukózy v krvi. Preto sa má počas liečby u pacientov s diabetom sledovať hladina glukózy v krvi podľa stanovených postupov.

Anticholinergný účinok

U pacientov s glaukómom s úzkym uhlom, hyperpláziou prostaty alebo retenciou moču sa má glykopyrónium používať opatrne. Pacientov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch akútneho glaukómu s úzkym uhlom a o tom, aby v prípade výskytu týchto prejavov alebo príznakov ukončili liečbu a okamžite sa obrátili na svojho lekára.

Okrem toho sa kvôli anticholinegnému účinku glykopyrónia neodporúča dlhodobé súbežné podávanie s inými anticholinergnými liekmi (pozri časť 4.5).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, vrátane pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcich dialýzu, najmä ak sa spája so značným znižením telesnej hmotnosti, sa má liek Trimbow používať len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má sledovať možný výskyt nežiaducích reakcií.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má liek Trimbow používať len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má sledovať výskyt možných nežiaducích reakcií.

Prevencia orofaryngeálnych infekcií

Aby sa znížilo riziko orofaryngeálnej kandidózy, pacientov treba upozorniť, aby si po inhalácii predpísanej dávky vypláchli alebo vykloktali ústa vodou bez toho, aby ju prehltli, alebo si umyli zuby.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patríť katarakta, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Zníženie dávky

Stav pacientov má pravidelne posudzovať lekár, aby dávky beklometazónu/formoterolu/glykopyrónia zostali optimálne a menili sa len na základe jeho odporúčania. Dávky sa majú titrovať na najnižšie dávky, pri ktorých sa udržia príznaky astmy účinne pod kontrolou.

Obsah etanolu

Tento liek obsahuje 8,856 mg etanolu na jeden vstrek, čo zodpovedá 17,712 mg na jednu dávku pozostávajúcu z dvoch vstrekov. U obzvlášť citlivých pacientov užívajúcich disulfiram alebo metronidazol existuje teoretická možnosť interakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Vzhľadom na to, že glykopyrónium sa vylučuje prevažne obličkami, k interakciám by mohlo dôjsť v prípade liekov ovplyvňujúcich mechanizmy renálneho vylučovania (pozri časť 5.2). Účinok inhibície transportu organických katiónov (s použitím cimetidínu ako skúšobného inhibítora transportérov OCT2 a MATE1) v obličkách preukázal vplyv na dispozíciu inhalovaného glykopyrónia v dôsledku súbežného podania cimetidínu a to malé zvýšenie celkovej systémovej expozičie (AUC_{0-t}) pre glykopyrónium o 16 % a mierne zníženie obličkového klírensu o 20 %.

Beklometazón je menej závislý od metabolizmu CYP3A než niektoré iné kortikosteroidy a interakcie zvyčajne nie sú pravdepodobné; možnosť systémových účinkov pri súbežnom použití silných inhibítorgov CYP3A (napr. ritonavir, kobicistát) sa však nemôže vylúčiť, a preto sa pri použití takýchto liekov odporúča obozretnosť a príslušné sledovanie.

Farmakodynamické interakcie

Interakcie súvisiace s formoterolom

U pacientov užívajúcich inhalačný formoterol sa treba vyhnúť podávaniu nekardioselektívnych beta-blokátorov (vrátane očných kvapiek). Ak je ich podávanie nevyhnutné, účinok formoterolu sa zníži alebo zruší.

Súbežné podávanie iných beta-adrenergických liekov môže mať potenciálne aditívne účinky, preto ak sú súbežne s formoterolom predpísané aj iné beta-adrenergické lieky, je potrebná opatrnosť.

Pri súbežnej liečbe chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, antihistamínikami, inhibítormi monoaminoxidázy, tricyklickými antidepressívami a fenotiazínm môže dojsť k predĺženiu intervalu QT a zvýšeniu rizika vzniku ventrikulárnych arytmíi. Okrem toho L-dopa, L-tyroxín, oxytocín a alkohol môžu zhoršiť toleranciu srdca voči beta2-sympatomimetikám.

Súbežná liečba inhibítormi monoaminoxidázy vrátane liekov s podobnými vlastnosťami, ako je furazolidon a prokarbazín, môže vyvolať hypertenzívne reakcie.

U pacientov, ktorým sa súbežne podáva anestézia halogénovými uhl'ovodíkmi, je zvýšené riziko vzniku arytmíi.

Pri súbežnej liečbe s derivátm xantínu, so steroidmi alebo s diuretikami sa môže zosilniť možný hypokaliemický účinok beta2-agonistov (pozri časť 4.4). Hypokaliémia môže u pacientov liečených digitalisovými glykozidmi zvýšiť predispozíciu ku vzniku arytmíi.

Interakcie súvisiace s glykopyróniom

Dlhodobé súbežné podávanie lieku Trimbow s inými anticholinergickými liekmi sa neskúmalo, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Neexistujú žiadne skúsenosti alebo dôkazy o otázkach bezpečnosti pri používaní hnacieho plynu norflurán (HFA134a) počas gravidity alebo laktácie u ľudí. Štúdie o účinku HFA134a na reprodukčnú funkciu a embryofetálny vývoj však u zvierat neodhalili žiadne klinicky významné nežiaduce účinky.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je dostupné iba obmedzené množstvo údajov o použití lieku Trimbow u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). O glukokortikoidoch je známe, že majú účinky v skorej fáze tehotenstva, zatiaľ čo beta2-sympatomimetiká ako formoterol majú tokolytické účinky. Preto ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Trimbow počas gravidity a počas pôrodu.

Liek Trimbow sa má používať počas gravidity len v prípade, že očakávaný prínos pre pacientku prevyšuje potenciálne riziko pre plod. Dojčatá a novorodenec matiek, ktoré užívali vysoké dávky, sa majú sledovať pre možný výskyt adrenálnej supresie.

Dojčenie

O použití lieku Trimbow počas dojčenia u ľudí neexistujú žiadne relevantné klinické údaje.

Glukokortikoidy sa vylučujú do ľudského mlieka. Možno predpokladať, že beklometazónidipropionát a jeho metabolity sa tiež vylučujú do ľudského mlieka.

Nie je známe, či sa formoterol alebo glykopyrónium (vrátane jeho metabolitov) vylučujú do ľudského mlieka, ale boli zaznamenané v mlieku dojčiacich zvierat. Anticholinergiká ako glykopyrónium môžu potlačiť laktáciu.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom Trimbow sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

S liekom Trimbow neboli vykonané žiadne špecifické štúdie týkajúce sa bezpečnosti vo vzťahu k ľudskej plodnosti. Štúdie na zvieratách preukázali zhoršenie fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viest' vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Trimbow nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov s CHOCHP alebo astmou sú, v uvedenom poradí: dysfónia (0,3 % a 1,5 %) a orálna kandidóza (0,8 % a 0,3 %), ktoré zvyčajne súvisia s inhalačnými kortikosteroidmi, svalové kríče (0,4 % a 0,2 %), ktoré možno pripísat zložke dlhodobo pôsobiacich beta2-agonistov, a sucho v ústach (0,4 % a 0,5 %), ktoré je typickým anticholinergným účinkom.

U astmatických pacientov majú nežiaduce reakcie tendenciu vyskytovať sa počas prvých 3 mesiacov po začatí liečby častejšie a pri dlhodobejšom používaní (po 6 mesiacoch liečby) frekvencia ich výskytu klesá.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s beklometazónidipropionátom/formoterolom/glykopyróniom, ktoré sa vyskytli počas klinických štúdií a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh, ako aj nežiaduce reakcie uvedené pre jednotlivé zložky uvedené na trh sú uvedené nižšie zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	pneumónia (u CHOCHP pacientov), faryngitída, orálna kandidóza, infekcia močových ciest ¹ , nazofaryngitída ¹	časté
	inflúenza ¹ , orálna plesňová infekcia, orofaryngeálna kandidóza, ezofageálna kandidóza, plesňová (oro)faryngitída, sinusitída ¹ , rinitída ¹ , gastroenteritída ¹ , vulvovaginálna kandidóza ¹	menej časté
	infekcia dolných dýchacích ciest (plesňová)	zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	granulocytopenia ¹	menej časté
	trombocytopénia ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	alergická dermatitída ¹	menej časté
	reakcie z precitlivenosti vrátane erytému, opuchu pier, tváre, očí a hltana	zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	adrenálna supresia ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia, hyperglykémia	menej časté
	znižená chut' do jedla	zriedkavé
Psychické poruchy	nepokoj ¹	menej časté
	psychomotorická hyperaktivita ¹ , poruchy spánku ¹ , úzkosť ¹ , depresia ¹ , agresivita ¹ , zmeny v správaní (najmä u detí) ¹	neznáme
	insomnia	zriedkavé
Poruchy nervového systému	bolest' hlavy	časté
	tremor, závrat, dysgeúzia ¹ , hypoestézia ¹	menej časté
	hypersomnia	zriedkavé
Poruchy oka	rozmazané videnie ¹ (pozri tiež časť 4.4)	neznáme
	glaukom ¹ , katarakta ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	zápal Eustachovej trubice ¹	menej časté
Poruchy srdca a srdcovéj činnosti	fibrilácia predsiení, predĺženie intervalu QT na EKG, tachykardia, tachyarytmia ¹ , palpitácie	menej časté
	angina pectoris (stabilizovaná ¹ a nestabilizovaná), extrasystoly (ventrikulárne ¹ a supraventrikulárne), nodálny rytmus, sínusová bradykardia	zriedkavé
Poruchy ciev	hyperémia ¹ , nával krvi ¹ , hypertenzia	menej časté
	extravazácia krvi	zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dysfónia	časté
	astmatická kríza ¹ , kašel ¹ , produktívny kašel ¹ , podráždenie hrdla, epistaxia ¹ , faryngeálny erytém	menej časté
	paradoxný bronchospazmus ¹ , exacerbácia astmy, orofaryngeálna bolest', faryngeálny zápal, sucho v hrdle	zriedkavé
	dyspnœa ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ¹ , sucho v ústach, dysfágia ¹ , nauzea, dyspepsia ¹ , pálenie pier ¹ , zubný kaz ¹ , (aftózna) stomatítida	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ¹ , urticária, pruritus, hyperhidroza ¹	menej časté
	angioedém ¹	zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče, myalgia, bolest' končatín ¹ , muskuloskeletálna bolest' hrudníka ¹	menej časté
	spomalenie rastu ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	dyzúria, retencia moču, nefritída ¹	zriedkavé

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavu ¹	menej časté
	astenia	zriedkavé
	periférny edém ¹	veľmi zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu ¹ , zvýšený počet trombocytov ¹ , zvýšená hladina voľných mastných kyselín ¹ , zvýšená hladina inzulínu v krvi ¹ , zvýšená hladina ketolátok v krvi ¹ , znížená hladina kortizolu ¹	menej časté
	zvýšený krvný tlak ¹ , znížený krvný tlak ¹	zriedkavé
	znížená hustota kostí ¹	veľmi zriedkavé

¹ Nežiaduce reakcie uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre aspoň jednu zo zložiek lieku, ktoré sa však nepozorovali ako nežiaduce reakcie pri klinickom vývoji lieku Trimbow.

V rámci pozorovaných nežiaducích reakcií sa nasledovné nežiaduce reakcie zvyčajne spájajú s nasledovnými zložkami:

Beklometazónadipropionát

Pneumónia, orálne plesňové infekcie, plesňová infekcia dolných dýchacích ciest, dysfónia, podráždenie hrdla, hyperglykémia, psychické poruchy, znížená hladina kortizolu, rozmazané videnie.

Formoterol

Hypokaliémia, hyperglykémia, tremor, palpitácie, svalové kŕče, predĺženie intervalu QT na EKG, zvýšený krvný tlak, znížený krvný tlak, fibrilácia predsiení, tachykardia, tacharytmia, angina pectoris (stabilizovaná a nestabilizovaná), ventrikulárne extrasystoly, nodálny rytmus.

Glykopyrónium

Glaukom, fibrilácia predsiení, tachykardia, palpitácie, sucho v ústach, zubný kaz, dyzúria, retencia moču, infekcia močových ciest.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie liekom Trimbow môže vyvolať prejavy a príznaky v dôsledku farmakologických účinkov jednotlivých zložiek, vrátane prejavov a príznakov pozorovaných pri predávkovaní inými beta2-agonistmi alebo anticholinergikami a totožnými so známymi účinkami skupiny inhalačných kortikosteroidov (pozri časť 4.4). V prípade, že dôjde k predávkovaniu, pacientove príznaky sa majú podporne liečiť a podľa potreby náležite sledovať⁷.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiaستماتیک، sympathomimetiká v kombinácii s anticholinergikami vrátane trojkombinácií s kortikosteroidmi, ATC kód: R03AL09.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Trimbow obsahuje beklometazónidipropionát, formoterol a glykopyrónium (BDP/FF/G) vo forme roztoku, výsledkom čoho je extra jemný aerosól so strednou hodnotou aerodynamického priemeru častíc (mass median aerodynamic diameter, MMAD) približne 1,1 mikrometrov a spoločnou depozíciou všetkých troch zložiek. Aerosólové čästice lieku Trimbow sú v priemere oveľa menšie ako čästice podávané prípravkami, ktoré nie sú označené ako extra jemné. V prípade beklometazónidipropionátu to má za následok silnejší účinok ako v prípade prípravkov s distribúciovou čästicou, ktoré nie sú extra jemné (100 mikrogramov extra jemného beklometazónidipropionátu v lieku Trimbow klinicky zodpovedá 250 mikrogramom beklometazónidipropionátu v prípravku s čästicami, ktoré nie sú extra jemné).

Beklometazónidipropionát

Beklometazónidipropionát podávaný inhalačne v odporúčaných dávkach má v plúcach glukokortikoidový protizápalový účinok. Glukokortikoidy sa používajú na potlačenie zápalu pri chronických zápalových ochoreniach dýchacích ciest. Ich účinok je sprostredkovaný väzbou na glukokortikoidové receptory v cytoplazme, čo vedie k zvýšenej transkripcii génov kódujúcich pre protizápalové proteíny.

Formoterol

Formoterol je selektívny beta2-adrenergický agonista, ktorý u pacientov s reverzibilnou obstrukciou dýchacích ciest vyvoláva relaxáciu hladkých svalov priedušiek. Bronchodilatačný účinok nastupuje rýchlo, do 1 - 3 minút po inhalácii, a po podaní jednej dávky trvá 12 hodín.

Glykopyrónium

Glykopyrónium je dlhodobo pôsobiaci antagonistu muskarínových receptorov (anticholinergikum) s vysokou afinitou, používaný na inhaláciu ako bronchodilatačná liečba. Glykopyrónium pôsobí tak, že blokuje bronchokonstričný účinok acetylcholínu na bunky hladkého svalstva dýchacích ciest, čím rozširuje dýchacie cesty. Glykopyróniumbromid je antagonistu muskarínových receptorov s vysokou afinitou, pri ktorom bola preukázaná viac než 4-násobná selektivita pre ľudské receptory M3 v porovnaní s ľudskými receptormi M2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

CHOCHP

Program klinického vývoja pre CHOCHP fázy III sa vykonával s BDP/FF/G 87/5/9 a zahrňal dve 52-týždňové štúdie s aktívnou kontrolou. Štúdia TRILOGY porovnávala BDP/FF/G s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov, dve inhalácie dvakrát denne (1 368 randomizovaných pacientov). Štúdia TRINITY porovnávala BDP/FF/G s tiotrópiom 18 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne. Účinky boli okrem toho porovnávané s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov (čo zodpovedá podanej dávke 84,6/5,0 mikrogramu), dve inhalácie dvakrát denne, a tiotrópia 18 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne (2 691 randomizovaných pacientov). Obe štúdie sa vykonávali u pacientov s klinickou diagnózou CHOCHP so závažným až veľmi závažnou obstrukciou (FEV₁ menej ako 50 % predpokladanej hodnoty), s príznakmi zhodnotenými ako skóre 10 alebo vyššie v teste na hodnotenie CHOCHP (COPD Assessment Test, CAT) a s najmenej jednou exacerbáciou CHOCHP v predchádzajúcom roku. V týchto dvoch štúdiach približne 20 % pacientov používalo nadstavec AeroChamber Plus.

Okrem toho boli vykonané dve štúdie fázy IIIb na podporu klinickej účinnosti a bezpečnosti BDP/FF/G. TRISTAR bola 26-týždňová otvorená štúdia s aktívnou kontrolou porovnávajúca BDP/FF/G s voľnou kombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie flutikázónu/vilanterolu 92/22 mikrogramov inhalačného prášku, jedna inhalácia jedenkrát denne, a tiotrópia 18 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne (1 157 randomizovaných pacientov). TRIBUTE bola 52-týždňová štúdia s aktívnou kontrolou porovnávajúca BDP/FF/G s fixnou kombináciou indakaterolu/glykopyrónia 85/43 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej

kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne (1 532 randomizovaných pacientov). Obe štúdie boli vykonané u podobnej populácie pacientov s CHOCHP ako štúdie TRILOGY a TRINITY.

Zniženie počtu exacerbácií CHOCHP

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu BDP/FF/G znížili mieru výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií v priebehu 52 týždňov o 23 % (miera výskytu: 0,41 oproti 0,53 prípadu na pacienta/rok, $p = 0,005$). V porovnaní s tiotrópiom BDP/FF/G znížili mieru výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií v priebehu 52 týždňov o 20 % (miera výskytu: 0,46 oproti 0,57 prípadu na pacienta/rok, $p = 0,003$). V porovnaní s fixnou kombináciou indakaterolu/glykopyrónia znížili BDP/FF/G mieru výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií počas 52 týždňov o 15 % (miera výskytu: 0,50 oproti 0,59 prípadu na pacienta/rok, $p = 0,043$).

V porovnaní s tiotrópiom BDP/FF/G tiež znížili mieru výskytu závažných exacerbácií (t. j. nepočítajúc stredne závažné exacerbácie) o 32 % (miera výskytu: 0,067 oproti 0,098 prípadu na pacienta/rok, $p = 0,017$). Pri porovnávaní BDP/FF/G s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu/formoterolu s tiotrópiom (miera výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií: 0,46 oproti 0,45 prípadu na pacienta/rok) neboli pozorované žiadne rozdiely.

Okrem toho, v porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu ako aj v porovnaní s tiotrópiom, BDP/FF/G značne predĺžili čas do prvej exacerbácie (pomer rizík 0,80 a 0,84, v uvedenom poradí, $p = 0,020$ a 0,015, v uvedenom poradí), pričom medzi BDP/FF/G a voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu/formoterolu s tiotrópiom neboli žiadny rozdiel (pomer rizík 1,06).

Účinky na funkciu plúc

Hodnota FEV_{1,pred} podaním dávky

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu, BDP/FF/G zlepšili po 26 týždňoch liečby hodnotu FEV₁ pred podaním dávky o 81 ml a po 52 týždňoch liečby o 63 ml.

V porovnaní s tiotrópiom BDP/FF/G zlepšili po 26 týždňoch liečby hodnotu FEV₁ pred podaním dávky o 51 ml a po 52 týždňoch liečby o 61 ml. Tieto zlepšenia boli štatisticky významné ($p < 0,001$).

V porovnaní s fixnou kombináciou indakaterolu a glykopyrónia, BDP/FF/G zlepšili počas 52 týždňov liečby priemernú hodnotu FEV₁ pred podaním dávky o 22 ml ($p = 0,018$). Podobné zlepšenia, aj keď boli štatisticky nevýznamné, sa pozorovali v týždňoch 26 a 52.

Pri porovnaní BDP/FF/G s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu/formoterolu s tiotrópiom neboli pozorované žiadne rozdiely (rozdiel 3 ml v hodnote FEV₁ pred podaním dávky po 52 týždňoch liečby).

Hodnota FEV_{1,2} hodiny po podaní dávky

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu BDP/FF/G významne zlepšili po 26 týždňoch liečby hodnotu FEV₁ 2 hodiny po podaní dávky o 117 ml a po 52 týždňoch liečby o 103 ml ($p < 0,001$). Tento koncový ukazovateľ sa meral len v štúdiu TRILOGY.

Inspiračná kapacita (IC)

V porovnaní s tiotrópiom BDP/FF/G významne zlepšili po 26 týždňoch liečby hodnotu IC o 39 ml ($p = 0,025$) a po 52 týždňoch liečby o 60 ml ($p = 0,001$). Podobné účinky sa pozorovali pri porovnaní BDP/FF/G s voľnou trojkombináciou. Tento koncový ukazovateľ sa meral len v štúdiu TRINITY.

Ovplyvnenie symptómov

BDP/FF/G významne zlepšili dyspnoe (merané ako prechodný index dyspnoe (Transition Dyspnoea Index, TDI) – ústredné skóre) po 26 týždňoch liečby v porovnaní s počiatočným stavom (o 1,71 jednotky, $p < 0,001$), ale upravený priemerný rozdiel v porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu neboli štatisticky významný (0,21 jednotky, $p = 0,160$).

Analýza pacientov odpovedajúcich na liečbu ukázala, že po 26 týždňoch liečby BDP/FF/G došlo ku klinicky významnému zlepšeniu (ústredné skóre viac ako alebo rovné 1) u značne vyššieho percenta pacientov ako v prípade fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu a formoterolu (57,4 % oproti 51,8 %, $p = 0,027$). TDI sa meral len v štúdiu TRILOGY.

Postavenie BDP/FF/G bolo tiež štatisticky významnejšie v porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu, s tiotrópiom a s fixnou kombináciou indakaterolu a glykopyrónia, čo sa týka zlepšenia kvality života (hodnotenej pomocou respiračného dotazníka Saint

George Respiratory Questionnaire, SGRQ – celkové skóre). Pri porovnávaní BDP/FF/G s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie flutikazónu/vilanterolu s tiotrópiom neboli pozorované žiadne rozdiely.

Analýza pacientov odpovedajúcich na liečbu ukázala, že po 26 týždňoch a 52 týždňoch liečby BDP/FF/G došlo ku klinicky významnému zlepšeniu (zníženie oproti počiatočnému stavu o viac ako alebo rovné 4) u značne vyššieho percenta pacientov ako v prípade fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu a formoterolu a v prípade tiotrópia.

Astma

Program klinického vývoja pre astmu fázy III zahŕňal dve randomizované, dvojito zaslepené štúdie s aktívou kontrolou trvajúce 52 týždňov, pričom jedna sa vykonala so stredne vysokou silou dávky ICS (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN) a druhá s vysokou silou dávky ICS (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Obe štúdie sa vykonávali u dospelých pacientov s klinickou diagnózou astmy, ktorá nebola kontrolovaná dvojitou udržiavacou liečbou použitím stredne vysokej dávky (TRIMARAN) alebo vysokej dávky (TRIGGER) kombinácie ICS/LABA (skóre ACQ-7 $\geq 1,5$). Na zaradenie do štúdie museli mať pacienti najmenej jednu exacerbáciu astmy v predchádzajúcom roku vyžadujúcu liečbu systémovými kortikosteroidmi alebo riešenú návštěvu pohotovostnej ambulancie alebo hospitalizáciou.

Štúdia TRIMARAN porovnávala dve dávky BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579) podávané dvakrát denne s dvoma dávkami fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu (BDP) a formoterolu (FF) 100/6 mikrogramov (podaná dáka 84,6/5,0) podávanými dvakrát denne (N = 576). Štúdia TRIGGER porovnávala dve dávky BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) podávané dvakrát denne s dvoma dávkami fixnej kombinácie BDP a FF 200/6 mikrogramov (podaná dávka 177,7/5,1) podávanými dvakrát denne samostatne (N = 576) alebo dodatočne k dvom dávkam tiotrópia 2,5 mikrogramov podávaného jedenkrát denne (N = 288) ako nezaslepenej skupiny s voľnou trojkombináciou.

Primárnym cieľom štúdií bolo preukázanie superiority bud' BDP/FF/G 87/5/9 alebo BDP/FF/G 172/5/9 (dve inhalácie dvakrát denne) nad príslušnými liekmi s fixnou dvojkombináciou (stredná alebo vysoká dávka ICS/LABA) z hľadiska koprímarých koncových ukazovateľov (zmena oproti východiskovej hodnote FEV₁ pred podaním dávky v 26. týždni a miery výskytu stredne závažných a závažných exacerbácií v priebehu 52 týždňov).

Štúdia TRIGGER nebola navrhnutá na vyhodnotenie komparatívnej účinnosti BDP/FF/G 172/5/9 v porovnaní s BDP/FF s tiotrópiom 2,5 mikrogramov. Popisné výsledky sú uvedené v tabuľke 1.

Medián veku pacientov zaradených do týchto dvoch pivotných štúdií bol 54 rokov. Menej ako 20 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 60 % pacientov boli ženy. Počas štúdie používalo nadstavec AeroChamber Plus približne 16 % (TRIMARAN) a 23 % (TRIGGER) pacientov.

Zníženie počtu exacerbácií astmy

V porovnaní s fixnou kombináciou BD/FF 100/6 mikrogramov BDP/FF/G 87/5/9 významne znížili v štúdiu TRIMARAN mieru výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií (upravený pomer miery výskytu 0,846, 95 % IS [0,725;0,987]).

V štúdiu TRIGGER BDP/FF/G 172/5/9 tiež významne znížili mieru výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií v porovnaní s fixnou kombináciou BDP/FF 200/6 mikrogramov, tento účinok však nedosiahol štatisticky významnú hodnotu (upravený pomer miery výskytu 0,880, 95 % IS [0,751;1,030], p = 0,11). Hierarchický spôsob testovania viedol pre všetky koncové ukazovatele účinnosti v štúdiu TRIGGER a predšpecifikovanú analýzu závažných exacerbácií (súhrnné údaje zo štúdií TRIMARAN a TRIGGER) len k nominálnym hodnotám p (tabuľka 1).

Údaje zo štúdií TRIMARAN a TRIGGER naznačujú, že doba do výskytu prvej stredne závažnej/závažnej exacerbácie (sekundárny koncový ukazovateľ) sa predĺžila v skupine s trojkombináciou v porovnaní s príslušnou skupinou s dvojkombináciou.

Účinky na funkciu pľúc

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov a 200/6 mikrogramov zlepšili BDP/FF/G 87/5/9 a BDP/FF/G 172/5/9 v obidvoch štúdiách po 26 týždňoch liečby parametre funkcie pľúc - hodnotu FEV₁ pred podaním dávky (koprimary koncový ukazovateľ), maximum_{0-3h} hodnoty FEV₁ a ranný maximálny výdychový prietok (klúčové sekundárne koncové ukazovatele). Všetky zlepšenia boli štatisticky významné (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1 – Výsledky primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov

Štúdia	TRIMARAN	TRIGGER	
Skúmané porovnanie N = randomizovaní pacienti na liečebnú skupinu	BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579) oproti BDP/FF¹ 84,6/5 N = 576	BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) oproti BDP/FF¹ 177,7/5,1 N = 576	BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) oproti BDP/FF¹ 177,7/5,1 s tiotrópiom 2,5² (N = 288)
Primárne koncové ukazovatele			
<i>Hodnota FEV₁ pred podaním dávky po 26 týždňoch (koprimary koncový ukazovateľ)</i>			
Rozdiel medzi liečbami	+57 ml	+73 ml	-45 ml
Hodnota p	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
<i>Stredne závažná/závažná exacerbácia počas 52 týždňov (koprimary koncový ukazovateľ)</i>			
Upravená miera výskytu na pacienta/rok	1,83 oproti 2,16	1,73 oproti 1,96	1,73 oproti 1,63
Zmena miery	-15,4 %	-12,0 %	+7,0 %
Hodnota p	p = 0,033	p = 0,110 (n.s.)	p = 0,502*
Klúčové sekundárne a sekundárne koncové ukazovatele			
<i>Maximum_{0-3h} hodnoty FEV₁ po 26 týždňoch (klúčový sekundárny koncový ukazovateľ)</i>			
Rozdiel medzi liečbami	+84 ml	+105 ml	-33 ml
Hodnota p	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
<i>Ranný maximálny výdychový prietok (PEF) počas 26 týždňov (klúčový sekundárny koncový ukazovateľ)</i>			
Rozdiel medzi liečbami	+8 l/min	+8 l/min	-0,2 l/min
Hodnota p	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
<i>Miera výskytu závažných exacerbácií počas 52 týždňov, súhrnná analýzy (klúčový sekundárny koncový ukazovateľ)</i>			
Upravená miera výskytu na pacienta/rok	0,24 oproti 0,31		n. a.
Zmena miery	-23,0 %		
Hodnota p	p = 0,008*		
<i>Čas do prvej stredne závažnej/závažnej exacerbácie počas 52 týždňov (sekundárny koncový ukazovateľ)</i>			
Pomer rizík	0,84	0,80	1,03
Hodnota p	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
<i>Čas do prvej závažnej exacerbácie počas 52 týždňov, súhrnná analýzy (sekundárny koncový ukazovateľ)</i>			
Pomer rizík	0,79		n.a.
Hodnota p	p = 0,011*		

Koprimárne koncové ukazovatele (hodnota FEV₁ pred podaním dávky v 26. týždeň a miera výskytu stredne závažných a závažných exacerbácií počas 52 týždňov) a kľúčové sekundárne koncové ukazovatele (maximum_{0-3h} hodnoty FEV₁ v 26. týždeň, ranný PEF počas 26 týždňov a miera výskytu závažných exacerbácií [súhrnná analýza štúdií TRIMARAN a TRIGGER] počas 52 týždňov) boli súčasťou uzavretej potvrdzovacej stratégie testovania znižovania dávky a tak kontrolované pre multiplicitu.

Ked'že test superiority jedného s koprimárnych koncových ukazovateľov v štúdiu TRIGGER nedosiahol štatisticky významnú hodnotu, výsledkami štúdie TRIGGER pre koncové ukazovatele účinnosti a mieru závažných exacerbácií (súhrnná analýzy) sú nominálne hodnoty p a sú uvedené pre popisné účely.

Ked'že štúdia TRIGGER nebolo navrhnuté na vyhodnotenie komparatívnej účinnosti BDP/FF/G 172/5/9 oproti BDP/FF 177,7/5,1 s tiotripiom 2,5, nie je jasné, či sú pozorované rozdiely reálnym alebo náhodným výsledkom.

n.a. = neaplikovateľné

n.s. = štatisticky nevýznamné

¹ = fixná kombinácia beklometazónidipropionátu (BDP) a formoterólum-fumarátu (FF)

² = otvorená skupina s voľnou kombináciou

* = nominálne hodnoty p

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Trimbow vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s CHOCHP. Bezpečnosť a účinnosť lieku Trimbow u detí a dospelavajúcich s astmou vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Trimbow – fixná kombinácia

Systémová expozícia beklometazónidipropionátu, formoterolu a glykopyróniu bola skúmaná vo farmakokinetickej štúdie vykonanej u zdravých dobrovoľníkov. Štúdia porovnávala údaje získané po liečbe jednorazovou dávkou lieku Trimbow (4 inhalácie 100/6/25 mikrogramov, forma neuvedená na trhu obsahujúca dvojnásobok schválenej sily glykopyrónia) alebo jednou dávkou voľnej kombinácie beklometazónidipropionátu/formoterolu (4 inhalácie 100/6 mikrogramov) a glykopyrónia (4 inhalácie 25 mikrogramov). Maximálna koncentrácia v plazme a systémová expozícia hlavnému aktívному metabolitu beklometazónidipropionátu (beklometazón-17-monopropionát) a formoterolu boli podobné po podaní fixnej kombinácie aj voľnej kombinácie. V prípade glykopyrónia bola maximálna koncentrácia v plazme podobná po podaní fixnej kombinácie aj voľnej kombinácie, zatiaľ čo systémová expozícia bola mierne vyššia po podaní lieku Trimbow v porovnaní s voľnou kombináciou. V tejto štúdie sa tiež skúmala potenciálna farmakokinetická interakcia medzi účinnými zložkami lieku Trimbow a to porovnaním farmakokinetických údajov získaných po podaní jednorazovej dávky voľnej kombinácie alebo po jednorazovej dávke jednotlivých zložiek beklometazónidipropionátu/formoterolu alebo glykopyrónia. Aj keď sa nenašli žiadne jasné dôkazy farmakokinetickej interakcie, preukázala voľná kombinácia v porovnaní s jednotlivými zložkami bezprostredne po podaní prechodne mierne vyššie hladiny formoterolu a glykopyrónia. Je potrebné poznamenať, že jednozložkové glykopyrónium vo forme dávkovacieho inhalátora v tlakovom obale, ktoré sa používalo vo FK štúdiách, nie je na trhu dostupné.

Úmernosť systémovej a plučnej expozícii beklometazónidipropionátu k dávke sa skúmala vo farmakokinetickej štúdie vykonanej u zdravých dobrovoľníkov s liekovými formami Trimbow neuvedenými na trhu obsahujúcimi dvojnásobok schválenej sily glykopyrónia (s podávaním ako odmeraná dávka). Táto štúdia porovnávala údaje získané po liečbe jednorazovou dávkou (4 inhalácie) 200/6/25 mikrogramov lieku Trimbow alebo jednorazovou dávkou (4 inhalácie) 100/6/25 mikrogramov lieku Trimbow (obe sú liekové formy neuvedené na trhu obsahujúce dvojnásobok schválenej sily glykopyrónia). Liečba liekom Trimbow 200/6/25 mikrogramov viedla k dvojnásobne vyššej systémovej a plučnej expozícii beklometazónidipropionátu a jeho hlavnému aktívnuemu metabolitu (beklometazón-17-monopropionátu) v porovnaní s liekom Trimbow 100/6/25 mikrogramov, čo je v súlade s rôznymi silami týchto dvoch liekových foriem. Systémová

a plúcna expozícia glykopyróniu a formoterolu bola po týchto dvoch liečbach podobná, pozorovala sa však vysoká variabilita hodnoty C_{max} glykopyróniumbromidu.

Porovnanie v rámci všetkých štúdií ukázalo, že farmakokinetické vlastnosti beklometazón-17-monopropionátu, formoterolu a glykopyrónia sú u pacientov s CHOCHP, u pacientov s astmou a u zdravých dobrovoľníkov podobné.

Vplyv nadstavca

Použitie lieku Trimbow s nadstavcom AeroChamber Plus zvýšilo u pacientov s CHOCHP množstvo beklometazón-17-monopropionátu, formoterolu a glykopyrónia podaného do plúc (maximálna koncentrácia v plazme sa zvýšila o 15 %, 58 % a 60 %, v uvedenom poradí). Celková systémová expozícia (meraná pomocou AUC_{0-t}) bola mierne znížená v prípade beklometazón-17-monopropionátu (o 37 %) a formoterolu (o 24 %), zatiaľ čo v prípade glykopyrónia bola zvýšená (o 45 %). Pozri tiež časť 4.2.

Vplyv na poruchy funkcie obličiek

Systémová expozícia (AUC_{0-t}) beklometazónidipropionátu, jeho metabolitu beklometazón-17-monopropionátu a formoterolu nebola miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek ovplyvnená. V prípade glykopyrónia nebola systémová expozícia u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ovplyvnená. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie pod 30 ml/min/1,73 m²) bolo však následkom značného zníženia množstva glykopyrónia vylúčeného močom (pričízne 90 % zníženie renálneho klírensu glykopyrónia) pozorované až 2,5-násobné zvýšenie celkovej systémovej expozície. Simulácie vykonané s farmakokinetickým modelom ukázali, že aj pri extrémnych hodnotách kovariátov (telesná hmotnosť nižšia ako 40 kg a sprivedná rýchlosť glomerulárnej filtrácie pod 27 ml/min/1,73 m²) zostáva expozícia liečivám lieku Trimbow približne v 2,5-násobnom rozsahu v porovnaní s expozíciou u typického pacienta so strednými hodnotami kovariátov.

Beklometazónidipropionát

Beklometazónidipropionát je prekurzor so slabou väzbovou afinitou ku glukokortikoidovým receptorom, ktorý sa hydrolyzuje prostredníctvom enzymov esteráz na aktívny metabolit beklometazón-17-monopropionát, ktorý má v porovnaní s prekurzorom beklometazónidipropionátom silnejší lokálny protizápalový účinok.

Absorpcia, distribúcia a biotransformácia

Inhalačný beklometazónidipropionát sa rýchlo absorbuje cez plútca. Pred absorpciou podlieha rozsiahlej premene na beklometazón-17-monopropionát prostredníctvom enzymov esteráz, ktoré sa nachádzajú vo väčšine tkanív. Systémová dostupnosť aktívneho metabolitu pochádza z absorpcie plútcam (36 %) a z gastrointestinálnej absorpcie prehltnutej dávky. Biologická dostupnosť prehltnutého beklometazónidipropionátu je zanedbateľná, avšak predsystémová premena na beklometazón-17-monopropionát vedie k absorpcii 41 % dávky vo forme aktívneho metabolitu. So zvyšujúcou sa inhalovanou dávkou sa približne lineárne zvyšuje aj systémová expozícia. Absolútна biologická dostupnosť po inhalácii je približne 2 % nominálnej dávky nezmeneného beklometazónidipropionátu a 62 % nominálnej dávky beklometazón-17-monopropionátu. Po intravenóznom podaní sa dispozícia beklometazónidipropionátu a jeho aktívneho metabolitu vyznačuje vysokým plazmatickým klírensom (150 a 120 l/h, v uvedenom poradí), malým distribučným objemom v rovnovážnom stave pre beklometazónidipropionát (20 l) a rozsiahlejšou distribúciou aktívneho metabolitu v tkanivách (424 l). Väzba na plazmatické proteíny je stredne vysoká.

Eliminácia

Hlavnou cestou eliminácie beklometazónidipropionátu je vylučovanie stolicou, najmä vo forme polárnych metabolítov. Vylučovanie beklometazónidipropionátu a jeho metabolítov obličkami je zanedbateľné. Konečný polčas eliminácie beklometazónidipropionátu je 0,5 hodiny a konečný polčas eliminácie beklometazón-17-monopropionátu je 2,7 hodiny.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Aj keď sa farmakokinetické vlastnosti beklometazónidipropionátu u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmali, keďže beklometazónidipropionát sa veľmi rýchlo metabolizuje prostredníctvom enzýmov esteráz prítomných v črevnej tekutine, sére, pľúcach a pečeni za vzniku polárnejších produktov – beklometazón-21-monopropionátu, beklometazón-17-monopropionátu a beklometazónu, neočakáva sa, že by porucha funkcie pečene zmenila farmakokinetické vlastnosti a bezpečnostný profil beklometazónidipropionátu.

Formoterol

Absorpcia a distribúcia

Po inhalácii sa formoterol absorbuje z pľúc a gastrointestinálneho traktu. Časť inhalovanej dávky, ktorá sa po podaní dávkovacím inhalátorom prehltnie, môže byť v rozmedzí 60 % až 90 %. Najmenej 65 % prehltnutého množstva sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje nezmenené liečivo do 0,5 až 1 hodiny po perorálnom podaní. Väzba formoterolu na plazmatické proteíny je 61 – 64 %, pričom 34 % sa viaže na albumín. V rozsahu koncentrácií dosiahnutých pri liečebných dávkach nedošlo k žiadnému nasýteniu väzieb. Polčas eliminácie po perorálnom podaní je 2 - 3 hodiny. Absorpcia formoterolu po inhalácii 12 až 96 mikrogramov formoterolu je lineárna.

Biotransformácia

Formoterol sa výrazne metabolizuje, a to hlavne cestou priamej konjugácie na fenolovej hydroxylovej skupine. Konjugát kyseliny glukorónovej je inaktívny. Druhou hlavnou cestou je O-demetylácia, po ktorej nasleduje konjugácia na fenolovej 2'-hydroxylovej skupine. Na O-demetylácii formoterolu sa zúčastňujú izoenzýmy cytochrómu P450 - CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9. Pečeň sa zdá byť primárnym miestom metabolizmu. Formoterol neinhibuje enzymy CYP450 pri terapeuticky relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Kumulatívne vylučovanie formoterolu močom po jednorazovej inhalácii z inhalátora so suchým práškom sa v rozsahu dávok 12 - 96 mikrogramov zvyšovalo lineárne. V priemere 8 % dávky sa vylúčilo ako nezmenený formoterol a 25 % ako celkový formoterol. Vychádzajúc z meraní plazmatických koncentrácií po inhalácii jednorazovej dávky 120 mikrogramov u 12 zdravých dobrovoľníkov bol priemerný konečný polčas eliminácie stanovený na 10 hodín. (R,R)-enantioméry predstavujú približne 40 % a (S,S)-enantioméry približne 60 % nezmeneného liečiva vylúčeného močom. Relatívny pomer oboch enantiomérov zostával v skúmanom rozsahu dávok konštantný a po opakovanej podávaní dávok sa nezistila žiadna relatívna kumulácia jedného enantioméra oproti druhému. Po perorálnom podaní (40 až 80 mikrogramov) zdravým dobrovoľníkom sa 6 % až 10 % dávky vylúčilo močom ako nezmenené liečivo a až 8 % dávky sa vylúčilo vo forme glukuronidu. Celkovo 67 % z perorálnej dávky formoterolu sa vylúčí močom (hlavne vo forme metabolitov) a zvyšok stolicou. Renálny klírens formoterolu je 150 ml/min.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Aj keď sa farmakokinetické vlastnosti formoterolu u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmali, keďže formoterol sa primárne vylučuje hepatálnym metabolizmom, u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene možno očakávať zvýšenú expozíciu.

Glykopyrónium

Absorpcia a distribúcia

Glykopyrónium má kvartérnu amónnu štruktúru, ktorá obmedzuje jeho prechod cez biologické membrány a spôsobuje pomalú, premenlivú a neúplnú gastrointestinálnu absorpciu. Po inhalácii glykopyrónia bola biologická dostupnosť v pľúcach 10,5 % (s požitím aktívneho uhlia), zatiaľ čo absolútна biologická dostupnosť bola 12,8 % (bez požitia aktívneho uhlia), čo potvrzuje obmedzenú gastrointestinálnu absorpciu a svedčí o tom, že viac ako 80 % systémovej expozície glykopyróniu pochádza z absorpcie pľúcami. Po opakovanej inhalácii dávok dvakrát denne v rozsahu od 12,5 do 50 mikrogramov pomocou tlakového dávkovacieho inhalátora u pacientov s CHOPCHP,

glykopyrónium vykazovalo lineárne farmakokinetické vlastnosti s malou systémovou akumuláciou v rovnovážnom stave (stredná miera akumulácie 2,2 - 2,5). Zdanlivý distribučný objem (V_d) inhalovaného glykopyrónia bol v porovnaní s intravenóznou infúziou zvýšený (6 420 l oproti 323 l), čo odráža pomalšiu elimináciu po inhalácii.

Biotransformácia

Schéma metabolizmu glykopyrónia *in vitro* (mikrozómy pečene a hepatocyty ľudí, psov, potkanov, myší a králikov) bola podobná u všetkých druhov a hlavnou metabolickou reakciou je hydroxylácia na fenylových alebo cyklopentylových kruhoch. Zistilo sa, že CYP2D6 je jediným enzýmom zodpovedným za metabolizmus glykopyrónia.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie glykopyrónia u zdravých dobrovoľníkov bol v rovnovážnom stave približne 6 hodín po podaní intravenóznej injekcie, zatiaľ čo po inhalácii u pacientov s CHOCHP bol v rozmedzí 5 až 12 hodín. Po podaní jednorazovej intravenóznej injekcie glykopyrónia sa 40 % dávky vylúčilo močom do 24 hodín. U pacientov s CHOCHP liečených opakoványm podávaním inhalovaného glykopyrónia dvakrát denne bola časť dávky vylúčená močom v rovnovážnom stave v rozmedzí 13,0 až 14,5 %. Priemerný renálny klírens bol v celom rozsahu testovaných dávok a po jednorazovej a opakovanej inhalácii podobný (rozsah 281 - 396 ml/min).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakologická bezpečnosť

V inhalačnej štúdii na telemetrický sledovaných psoch bol kardiovaskulárny systém hlavným cieľovým systémom akútnej účinkov lieku Trimbow (zvýšenie srdcovej frekvencie, zníženie krvného tlaku, pri vyšších dávkach zmeny na EKG). Tieto účinky sú pravdepodobne spojené hlavne s beta2-adrenergnou aktivitou formoterolu a antimuskarínovou aktivitou glykopyrónia. Nezistil sa žiadny dôkaz dodatočných aditívnych účinkov trojkombinácie v porovnaní s jednotlivými zložkami.

Toxicita po opakovacom podávaní

V inhalačných štúdiách po opakovacom podávaní lieku Trimbow potkanom a psom trvajúcich až 13 týždňov boli hlavné pozorované zmeny spojené s účinkami na imunitný systém (pravdepodobne kvôli systémovým kortikosteroidovým účinkom beklometazón-dipropionátu a jeho aktívneho metabolitu beklometazón-17-monopropionátu) a na kardiovaskulárny systém (pravdepodobne súvisiace s beta2-adrenergnou aktivitou formoterolu a antimuskarínovou aktivitou glykopyrónia). Toxikologický profil trojkombinácie odzrkadľoval toxikologický profil jednotlivých zložiek bez významného zvýšenia toxicity a bez neočakávaných nálezov.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Beklometazón-dipropionát/beklometazón-17-monopropionát sa považoval za zodpovedný za účinky reprodukčnej toxicity u potkanov, ako sú zníženie percenta oplodnenia, indexu plodnosti, parametrov skorého embryonálneho vývoja (implantačné straty), oneskorenie osifikácie a zvýšený výskyt viscerálnych variácií, zatiaľ čo tokolytické a antimuskarínové účinky prisudzované beta2-adrenergnej aktivite formoterolu a antimuskarínovej aktivite glykopyrónia postihovali gravidné samice potkanov v neskorej fáze gravidity a/alebo skorej fáze laktácie, čo viedlo k úmrtiu mláďa.

Genotoxicita

Genotoxicita lieku Trimbow sa nevyhodnocovala, avšak pri konvenčných testovacích systémoch jeho jednotlivé aktívne zložky neprekazovali genotoxicickú aktivitu.

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity sa s liekom Trimbow neuskutočnili. V 104-týždňovej inhalačnej štúdii karcinogenity u potkanov a 26-týždňovej perorálnej štúdii karcinogenity u transgénnych myší Tg-rasH2 sa v prípade glykopyróniumbromidu neprekázať žiadny karcinogénny potenciál a publikované údaje týkajúce sa dlhodobých štúdií vykonané s beklometazónidpropionátom a formoterólum-fumarátom u potkanov nenačasujú klinicky významný karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodý etanol
kyselina chlorovodíková
norflurán (hnací plyn)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Tlakový obal so 60 dávkami

21 mesiacov.

Chemická a fyzikálna stabilita používaneho roztoku bola preukázaná po dobu 2 mesiacov pri teplote 25 °C.

Po výdaji lieku sa môže liek uchovávať maximálne 2 mesiace pri teplote do 25 °C.

Tlakový obal so 120 (z jedného balenia alebo multibalenia) a 180 dávkami

22 mesiacov.

Chemická a fyzikálna stabilita používaneho roztoku bola preukázaná po dobu 4 mesiacov pri teplote 25 °C.

Po výdaji lieku sa môže liek uchovávať maximálne 4 mesiace pri teplote do 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Pred výdajom lieku

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Podmienky na uchovávanie pripraveného roztoku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tlakový obal (poťahovaný hliníkom) s dávkovacím ventilom. Tlakový obal je vsadený do polypropylénového inhalátora, do ktorého je vstavaný náustok a počítadlo dávok (60 dávok alebo 120 dávok na tlakový obal) alebo indikátor dávok (180 dávok na tlakový obal) a je opatrený polypropylénovým krytom náustka.

Veľkosti balení:

Balenie s 1 tlakovým obalom obsahujúcim 60, 120 alebo 180 dávok.

Multibalenie obsahujúce 240 dávok (2 tlakové obaly, každý obsahuje 120 dávok).

Multibalenie obsahujúce 360 dávok (3 tlakové obaly, každý obsahuje 120 dávok).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pre lekárnikov:

Uveďte dátum výdaja lieku pacientovi na obal.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLÍŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júla 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobnejšie informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Trimbow 172 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá podaná dávka (dávka uvoľnená cez náustok) obsahuje 172 mikrogramov beklometazónidpropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia (ako 11 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 200 mikrogramov beklometazónidpropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia (ako 12,5 mikrogramu glykopyróniumbromidu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Trimbow obsahuje 8,856 mg etanolu na jednu dávku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný roztok v tlakovom obale (inhalačná kvapalina v tlakovom obale)

Bezfarebný až žltkastý kvapalný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Udržiavacia liečba astmy u dospelých, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná udržiavacou kombináciou dlhodobo pôsobiaceho beta2-agonistu a vysokej dávky inhalačného kortikosteroidu a u ktorých sa v predchádzajúcom roku vyskytla jedna alebo viacero exacerbácií astmy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporučanou dávkou sú dve inhalácie dvakrát denne.
Maximálnou dávkou sú dve inhalácie dvakrát denne.

Patientov treba poučiť o tom, aby užívali liek Trimbow každý deň, aj keď sú asymptomatickí.

Ak sa príznaky vyskytnú v období medzi dávkami, na okamžitú úľavu sa má použiť inhalačný, krátkodobo pôsobiaci beta2-agonista.

Pri voľbe sily počiatočnej dávky lieku Trimbow (87/5/9 mikrogramov alebo 172/5/9 mikrogramov) treba zvážiť závažnosť ochorenia pacienta, jeho prechádzajúcu liečbu astmy vrátane dávky inhalačných kortikosteroidov (ICS), ako aj súčasnú liečbu pacientových príznakov astmy a riziko exacerbácie v budúcnosti.

Zníženie dávky

Stav pacientov má pravidelne posudzovať lekár, aby ich dávky beklometazónu/formoterolu/glykopyrónia zostali optimálne a menili sa len na základe jeho odporúčania. Dávky sa majú titrovať na najnižšie dávky, pri ktorých sa udržia príznaky astmy účinne pod kontrolou.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o znižovaní dávky prechodom z vysokej sily lieku (Trimbow 172/5/9 mikrogramov) na liek obsahujúci beklometazónidipropionát so stredne vysokou silou (Trimbow 87/5/9).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku 65 rokov a starších) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [Glomerular Filtration Rate, GFR] ≥ 50 až < 80 ml/min/1,73 m²) až stredne závažnou (GFR ≥ 30 až < 50 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek sa liek Trimbow môže používať v odporúčanej dávke. Použitie u pacientov so závažnou (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) vyžadujúcich dialýzu, najmä ak sa spája so značným znížením telesnej hmotnosti, sa má zvážiť len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

O použití lieku Trimbow u pacientov so závažnou poruchou funkciou pečene (klasifikovanou ako Childova-Pughova trieda C) nie sú k dispozícii žiadne relevantné údaje, a preto sa má liek u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Trimbow v pediatrickej populácii (vo veku menej ako 18 rokov) neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

Na zabezpečenie správneho podania lieku je potrebné, aby lekár alebo iný zdravotnícky pracovník ukázal pacientovi, ako sa inhalátor správne používa a tiež pravidelne kontroloval správnosť pacientovej inhalačnej techniky (pozri „Návod na použitie“ nižšie). Pacientovi sa má odporučiť, aby si pozorne prečítał písomnú informáciu pre používateľa a postupoval podľa uvedeného návodu na použitie.

Tento liek je na zadnej strane inhalátora opatrený počítadlom dávok, ktorý ukazuje počet zostávajúcich dávok. Po každý raz, keď pacient stlačí inhalátor, uvoľní sa dávka roztoru a počítadlo odpočíta jednu dávku.

Pacienta treba upozorniť, aby dával pozor a inhalátor mu nespadol, pretože to môže spôsobiť, že počítadlo odpočíta dávku.

Návod na použitie

Príprava inhalátora na prvé použitie

Pred prvým použitím inhalátora má pacient vystreknuť jednu dávku do vzduchu, aby sa uistil, že inhalátor správne funguje (príprava). Pred prípravou tlakových obalov so 60 alebo 120 dávkami na prvé použitie má počítadlo ukazovať číslo 61 alebo 121. Po príprave na prvé použitie má počítadlo ukazovať číslo 60 alebo 120.

Používanie inhalátora

Pri inhalácii z inhalátora má pacient stáť alebo sedieť vo vzpriamenej polohe. Má sa postupovať podľa týchto krokov.

DÔLEŽITÉ UPOZORNENIE: Kroky 2 až 5 sa nemajú vykonávať príliš rýchlo:

1. Pacient má z náustka odstrániť ochranný kryt a skontrolovať, či je náustok čistý, bez prachu a nečistôt alebo iných cudzích častíc.
2. Pacient má pomaly a bez námahy zhlobka vydýchnuť, tak, aby vydýchol všetok vzduch z plúc.
3. Pacient má držať inhalátor vo zvislej polohe tak, aby náustok smeroval nadol a vložiť si náustok medzi zuby bez zahryznutia. Pacient má potom náustok uzavrieť perami a mať pod ním vystretý jazyk.
4. Pacient sa má začať pomaly a zhlobka nadychovať ústami, kým sa mu plúca nenaplnia vzduchom (má to trvať približne 4 - 5 sekúnd). Hned po začatí nádychu, má pacient pevne stlačiť vrch tlakového obalu, aby uvoľnil dávku.
5. Pacient má potom čo najdlhšie zadržať dych, vybrať inhalátor z úst a pomaly vydýchnuť. Pacient nemá vydýchnuť do inhalátora.
6. Pacient má potom skontrolovať počítadlo dávok, aby sa presvedčil, či sa počet dávok náležite posunul.

Na inhaláciu druhej dávky má pacient držať inhalátor vo zvislej polohe približne 30 sekúnd a zopakovať kroky 2 - 6.

Ak sa po inhalácii objaví hmla vychádzajúca z inhalátora alebo zo strán úst, postup sa má od kroku 2 zopakovať.

Po použití má pacient uzavrieť inhalátor ochranným krytom náustka a skontrolovať počítadlo dávok.

Po inhalácii si má pacient vypláchnuť alebo vykloktat' ústa vodou bez toho, aby ju prehlitol, alebo si vyčistiť zuby (pozri tiež časť 4.4).

Kedy je potrebný nový inhalátor

Pacienta treba poučiť, aby si zaobstaral nový inhalátor, keď sa na počítadle dávok zobrazí číslo 20.

Pacient má prestat' používať inhalátor, keď sa na počítadle zobrazí číslo 0, pretože akékol'vek množstvo roztoku, ktoré zostało v tlakovom obale, nemusí stačiť na podanie celej dávky.

Dodatočné pokyny pre konkrétné skupiny pacientov

Pre pacientov, ktorí majú slabé ruky, môže byť jednoduchšie držať inhalátor oboma rukami.

Ukazováky sa preto majú položiť na vrch tlakového obalu a obidva palce na spodok inhalátora.

Pacienti, pre ktorých je ťažké zosynchronizovať uvoľnenie dávky aerosolu s nádyhom, môžu použiť ako pomôcku nadstavec AeroChamber Plus, ktorý má byť správne vyčistený podľa popisu v príslušnej písomnej informácii. Lekár alebo lekárnik ich má poučiť o tom, ako správne používať a staráť sa o inhalátor a nadstavec a kontrolovať ich techniku, aby sa zabezpečilo optimálne dodanie inhalovaného liečiva do plúc. To môžu pacienti dosiahnuť použitím pomôcky AeroChamber Plus, a to jedným plynulým pomalým a hlbokým nadýchnutím cez nadstavec a bez časového odstupu medzi vstrekom a inhaláciou. Prípadne sa pacienti môžu podľa pokynov v písomnej informácii po vstreku jednoducho (ústami) nadýchnuť a vydýchnuť, a tak prijať liek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Čistenie

Na pravidelné čistenie inhalátora majú pacienti raz do týždňa odstrániť z náustka kryt a suchou handričkou utriť vnútornú aj vonkajšiu časť náustka. Tlakový obal sa nesmie vyberať z dávkovača a na čistenie náustka sa nemá používať voda ani iné kvapaliny.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkol'vek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek nie je určený na akútne použitie

Tento liek nie je indikovaný na liečbu akútnych prípadov bronchospazmu ani na liečbu akútnej exacerbácie ochorenia (t. j. ako záchranná liečba).

Precitlivenosť

Po podaní boli hlásené okamžité reakcie z precitlivenosti. Ak sa vyskytnú prejavy svedčiace o alergických reakciách, najmä angioedém (vrátane t'ažkostí s dýchaním alebo prehľtaním, opuchu jazyka, pier a tváre), urticária alebo kožná vyrážka, liečba sa má okamžite prerušiť a má sa nasadiť alternatívna liečba.

Paradoxný bronchospazmus

Po podaní dávky sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus s okamžitým zosilnením sipotu a dýchavičnosti. To sa má okamžite liečiť rýchlo pôsobiacim inhalačným bronchodilatátorom (úľavový liek). Liečba sa má okamžite prerušiť, má sa posúdiť stav pacienta a v prípade potreby sa má nasadiť alternatívna liečba.

Zhoršenie choroby

Neodporúča sa liečbu ukončiť náhle. Ak pacienti pokladajú liečbu za neúčinnú, majú v liečbe pokračovať a vyhľadať lekársku pomoc. Zvýšené používanie úľavových bronchodilatácií svedčí o zhoršení základného ochorenia a vyžaduje prehodnotenie liečby. Náhle alebo progresívne zhoršenie príznakov môže byť život ohrozujúce, a preto má pacient neodkladne absolvovať lekárske vyšetrenie.

Kardiovaskulárne účinky

V dôsledku prítomnosti dlhodobo pôsobiacich beta2-agonistov a dlhodobo pôsobiacich muskarínových antagonistov sa má liek Trimbow používať opatrne u pacientov so srdcovými arytmiami, najmä s atrioventrikulárnou blokádou tretieho stupňa a tachyarytmiami (zrýchlený a/alebo nepravidelný tep srdca vrátane fibrilácie predsiení), idiopaticou subvalvulárnou aortálnou stenózou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, závažným ochorením srdca (najmä akútnym infarktom myokardu, ischemickou chorobou srdca, kongestívnym zlyhaním srdca), okluzívnymi vaskulárnymi ochoreniami (najmä artériosklerózou), arteriálnej hypertenziu a aneuryzmou.

Opatrne sa má postupovať aj pri liečbe pacientov so známym predĺžením intervalu QTc alebo s podozrením na predĺženie intervalu ($QTc > 450$ milisekúnd u mužov alebo > 470 milisekúnd u žien), buď vrozeným, alebo spôsobeným liekmi. Pacienti, u ktorých sa diagnostikovali popísané kardiovaskulárne ochorenia neboli zaradení do klinických štúdií s liekom Trimbow. Obmedzené údaje u astmatických pacientov s kardiovaskulárnymi komorbiditami alebo rizikovými faktormi naznačujú, že u týchto pacientov existuje tiež vyššie riziko výskytu nežiaducích reakcií ako sú lokálne plesňové infekcie alebo dysfónia (pozri časť 4.8).

Ak sa plánuje anestézia s halogénovými anestetikami, má sa zabezpečiť, aby liek Trimbow neboli podaný najmenej 12 hodín pred začiatkom anestézie, pretože existuje riziko srdcových arytmii.

Opatrosť je potrebná aj pri liečbe u pacientov s tyreotoxikózou, diabetom mellitus, feochromocytómom a neliečenou hypokaliémiou.

Systémové účinky kortikosteroidov

Systémové účinky sa môžu vyskytnúť pri použití ktoréhokoľvek inhalačného kortikosteroidu, hlavne ak sa podáva dlhodobo vo vysokých dávkach. Denná dávka lieku Trimbow zodpovedá vysokej dávke inhalačných kortikosteroidov; okrem toho je výskyt týchto účinkov oveľa menej pravdepodobný v porovnaní s perorálne podávanými kortikosteroidmi. K možným systémovým účinkom patria:

Cushingov syndróm, cushingoidné príznaky, adrenálna supresia, spomalenie rastu, zníženie minerálnej hustoty kostí a zriedkavejšie sa môžu vyskytnúť rôzne účinky na psychiku alebo správanie vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresivity (najmä u detí). Preto je dôležité pacienta pravidelne kontrolovať a dávku inhalačného kortikosteroidu znížiť na najnižšiu dávku, pri ktorej je udržiavaná účinná kontrola astmy (pozri časť 4.2).

U pacientov s aktívou alebo latentnou plúcnej tuberkulózou a u pacientov s plesňovou a vírusovou infekciou dýchacích ciest sa má liek Trimbow podávať opatrne.

Hypokaliémia

Pri liečbe beta2-agonistami môže dôjsť k potenciálne závažnej hypokaliémii. To má vplyv na vyvolanie nežiaducích kardiovaskulárnych účinkov. U pacientov so závažným ochorením sa odporúča osobitná opatrnosť, pretože tento účinok môže byť zosilnený hypoxiou. Hypokaliémia sa môže tiež zosilniť súbežnou liečbou inými liekmi, ktoré môžu vyvolať hypokaliému, ako sú deriváty xantínu, steroidy a diuretiká (pozri časť 4.5).

Opatrnosť sa odporúča aj v prípade, že sa používa niekoľko úľavových bronchodilatancií. V takýchto situáciach sa odporúča sledovať hladiny draslíka v sére.

Hyperglykémia

Inhalácia formoterolu môže spôsobiť zvýšenie hladiny glukózy v krvi. Preto sa má počas liečby u pacientov s diabetom sledovať hladina glukózy v krvi podľa stanovených postupov.

Anticholinergný účinok

U pacientov s glaukom s úzkym uhlom, hyperpláziou prostaty alebo retenciou moču sa má glykopyrónium používať opatrne. Pacientov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch akútneho glaukomu s úzkym uhlom a o tom, aby v prípade výskytu týchto prejavov alebo príznakov ukončili liečbu a okamžite sa obrátili na svojho lekára.

Okrem toho sa kvôli anticholinergnému účinku glykopyrónia neodporúča dlhodobé súbežné podávanie s inými anticholinergnými liekmi (pozri časť 4.5).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, vrátane pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcich dialýzu, najmä ak sa spája so značným znížením telesnej hmotnosti, sa má liek Trimbow používať len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má sledovať možný výskyt nežiaducích reakcií.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má liek Trimbow používať len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má sledovať výskyt možných nežiaducích reakcií.

Prevencia orofaryngeálnych infekcií

Aby sa znížilo riziko orofaryngeálnej kandidózy, pacientov treba upozorniť, aby si po inhalácii predpísanej dávky vypláchli alebo vykloktali ústa vodou bez toho, aby ju prehltli, alebo si umyli zuby.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazené videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patríť katarakta,

glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Zníženie dávky

Stav pacientov má pravidelne posudzovať lekár, aby dávky beklometazónu/formoterolu/glykopyrónia zostali optimálne a menili sa len na základe jeho odporúčania. Dávky sa majú titrovať na najnižšie dávky, pri ktorých sa udržia príznaky astmy účinne pod kontrolou.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o znižovaní dávky prechodom z vysokej sily lieku (Trimbow 172/5/9 mikrogramov) na liek obsahujúci beklometazónidipropionát so stredne vysokou silou (Trimbow 87/5/9) (pozri časť 4.2).

Obsah etanolu

Tento liek obsahuje 8,856 mg etanolu na jeden vstrek, čo zodpovedá 17,712 mg na jednu dávku pozostávajúcu z dvoch vstrekov. U obzvlášť citlivých pacientov užívajúcich disulfiram alebo metronidazol existuje teoretická možnosť interakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Vzhľadom na to, že glykopyrónium sa vylučuje prevažne obličkami, k interakciám by mohlo dôjsť v prípade liekov ovplyvňujúcich mechanizmy renálneho vylučovania (pozri časť 5.2). Účinok inhibície transportu organických kationov (s použitím cimetidínu ako skúšobného inhibítora transportérov OCT2 a MATE1) v obličkách preukázal vplyv na dispozíciu inhalovaného glykopyrónia v dôsledku súbežného podania cimetidínu a to malé zvýšenie celkovej systémovej expozície (AUC0-t) pre glykopyrónium o 16 % a mierne zníženie obličkového klírensu o 20 %.

Beklometazón je menej závislý od metabolizmu CYP3A než niektoré iné kortikosteroidy a interakcie zvyčajne nie sú pravdepodobné; možnosť systémových účinkov pri súbežnom použití silných inhibítordov CYP3A (napr. ritonavir, kobicistát) sa však nemôže vylúčiť, a preto sa pri použití takýchto liekov odporúča obozretnosť a príslušné sledovanie.

Farmakodynamické interakcie

Interakcie súvisiace s formoterolom

U pacientov užívajúcich inhalačný formoterol sa treba vyhnúť podávaniu nekardioselektívnych beta-blokátorov (vrátane očných kvapiek). Ak je ich podávanie nevyhnutné, účinok formoterolu sa zníži alebo zruší.

Súbežné podávanie iných beta-adrenergných liekov môže mať potenciálne aditívne účinky, preto ak sú súbežne s formoterolom predpísané aj iné beta-adrenergne lieky, je potrebná opatrnosť.

Pri súbežnej liečbe chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, antihistamínikmi, inhibítormi monoaminoxidázy, tricyklickými antidepresívmi a fenotiazínm môže dôjsť k predĺženiu intervalu QT a zvýšeniu rizika vzniku ventrikulárnych arytmíi. Okrem toho L-dopa, L-tyroxín, oxytocín a alkohol môžu zhoršiť toleranciu srdca voči beta2-sympatomimetikám.

Súbežná liečba inhibítormi monoaminoxidázy vrátane liekov s podobnými vlastnosťami, ako je furazolidon a prokarbazín, môže vyvoláť hypertenzné reakcie.

U pacientov, ktorým sa súbežne podáva anestézia halogénovými uhl'ovodíkmi, je zvýšené riziko vzniku arytmíí.

Pri súbežnej liečbe s derivátm xantínu, so steroidmi alebo s diuretikami sa môže zosilniť možný hypokaliemický účinok beta2-agonistov (pozri časť 4.4). Hypokaliémia môže u pacientov liečených digitalisovými glykozidmi zvýšiť predispozíciu ku vzniku arytmii.

Interakcie súvisiace s glykopyróniom

Dlhodobé súbežné podávanie lieku Trimbow s inými anticholinergnými liekmi sa neskúmalo, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Neexistujú žiadne skúsenosti alebo dôkazy o otázkach bezpečnosti pri používaní hnacieho plynu norflurán (HFA134a) počas gravidity alebo laktácie u ľudí. Štúdie o účinku HFA134a na reprodukčnú funkciu a embryofetálny vývoj však u zvierat neodhalili žiadne klinicky významné nežiaduce účinky.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je dostupné iba obmedzené množstvo údajov o použití lieku Trimbow u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). O glukokortikoidoch je známe, že majú účinky v skorej fáze tehotenstva, zatiaľ čo beta2-sympatomimetiká ako formoterol majú tokolytické účinky. Preto ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Trimbow počas gravidity a počas pôrodu.

Liek Trimbow sa má používať počas gravidity len v prípade, že očakávaný prínos pre pacientku prevyšuje potenciálne riziko pre plod. Dojčatá a novorodenci matiek, ktoré užívali vysoké dávky, sa majú sledovať pre možný výskyt adrenálnej supresie.

Ak je potrebná liečba počas gravidity, má sa používať najnižšia účinná dávka (pozri časť 4.2).

Dojčenie

O použití lieku Trimbow počas dojčenia u ľudí neexistujú žiadne relevantné klinické údaje.

Glukokortikoidy sa vylučujú do ľudského mlieka. Možno predpokladať, že beklometazónidipropionát a jeho metabolity sa tiež vylučujú do ľudského mlieka.

Nie je známe, či sa formoterol alebo glykopyrónium (vrátane jeho metabolitov) vylučujú do ľudského mlieka, ale boli zaznamenané v mlieku dojčiacich zvierat. Anticholinergiká ako glykopyrónium môžu potlačiť laktáciu.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom Trimbow sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

S liekom Trimbow neboli vykonané žiadne špecifické štúdie týkajúce sa bezpečnosti vo vzťahu k ľudskej plodnosti. Štúdie na zvieratách preukázali zhoršenie fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viest' vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Trimbow nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov s CHOCHP alebo astmou sú, v uvedenom poradí: dysfónia (0,3 % a 1,5 %) a orálna kandidóza (0,8 % a 0,3 %), ktoré zvyčajne súvisia s inhalačnými kortikosteroidmi, svalové kŕče (0,4 % a 0,2 %), ktoré možno pripísť zložke dlhodobo pôsobiacich beta2-agonistov, a sucho v ústach (0,4 % a 0,5 %), ktoré je typickým anticholinergným účinkom.

U astmatických pacientov majú nežiaduce reakcie tendenciu vyskytovať sa počas prvých 3 mesiacov po začatí liečby častejšie a pri dlhodobejšom používaní (po 6 mesiacoch liečby) frekvencia ich výskytu klesá.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s beklometazónidipropionátom/formoterolom/glykopyróniom, ktoré sa vyskytli počas klinických štúdií a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh, ako aj nežiaduce reakcie uvedené pre jednotlivé zložky uvedené na trh sú uvedené nižšie zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	pneumónia (u CHOCHP pacientov), faryngítida, orálna kandidóza, infekcia močových ciest ¹ , nazofaryngítida ¹	časté
	influenza ¹ , orálna plesňová infekcia, orofaryngeálna kandidóza, ezofageálna kandidóza, plesňová (oro)faryngítida ¹ , sinusitída ¹ , rinitída ¹ , gastroenteritída ¹ , vulvovaginálna kandidóza ¹	menej časté
	infekcia dolných dýchacích ciest (plesňová)	zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	granulocytopenia ¹	menej časté
	trombocytopénia ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	alergická dermatítida ¹	menej časté
	reakcie z precitlivenosti vrátane erytému, opuchu pier, tváre, očí a hltana	zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	adrenálna supresia ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia, hyperglykémia	menej časté
	znižená chut' do jedla	zriedkavé
Psychické poruchy	nepokoj ¹	menej časté
	psychomotorická hyperaktivita ¹ , poruchy spánku ¹ , úzkosť, depresia ¹ , agresivita ¹ , zmeny v správaní (najmä u detí) ¹	neznáme
	insomnia	zriedkavé
Poruchy nervového systému	bolest' hlavy	časté
	tremor, závrat, dysgeúzia ¹ , hypoestézia ¹	menej časté
	hypersomnia	zriedkavé
Poruchy oka	rozmazané videnie ¹ (pozri tiež časť 4.4)	neznáme
	glaukom ¹ , katarakta ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	zápal Eustachovej trubice ¹	menej časté

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	fibrilácia predsiení, predĺženie intervalu QT na EKG, tachykardia, tachyarytmia ¹ , palpitácie	menej časté
	angina pectoris (stabilizovaná ¹ a nestabilizovaná), extrasystoly (ventrikulárne ¹ a supraventrikulárne), nodálny rytmus, sínusová bradykardia	zriedkavé
Poruchy ciev	hyperémia ¹ , nával krvi ¹ , hypertenzia extravazácia krvi	menej časté zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dysfónia	časté
	astmatická kríza ¹ , kašel ¹ , produktívny kašel ¹ , podráždenie hrdla, epistaxia ¹ , faryngeálny erytém	menej časté
	paradoxný bronchospazmus ¹ , exacerbácia astmy, orofaryngeálna bolest ¹ , faryngeálny zápal, sucho v hrdle	zriedkavé
	dyspnœ ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ¹ , sucho v ústach, dysfágia ¹ , nauzea, dyspepsia ¹ , pálenie pier ¹ , zubný kaz ¹ , (aftózna) stomatitída	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ¹ , urticária, pruritus, hyperhidróza ¹	menej časté
	angioedém ¹	zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče, myalgia, bolest končatín ¹ , muskuloskeletálna bolest hrudníka ¹	menej časté
	spomalenie rastu ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	dyzúria, retencia moču, nefritída ¹	zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavá ¹	menej časté
	asténia	zriedkavé
	periférny edém ¹	veľmi zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu ¹ , zvýšený počet trombocytov ¹ , zvýšená hladina voľných mastných kyselín ¹ , zvýšená hladina inzulínu v krvi ¹ , zvýšená hladina ketolátok v krvi ¹ , znížená hladina kortizolu ¹	menej časté
	zvýšený krvný tlak ¹ , znížený krvný tlak ¹	zriedkavé
	znížená hustota kostí ¹	veľmi zriedkavé

¹ Nežiaduce reakcie uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre aspoň jednu zo zložiek lieku, ktoré sa však nepozorovali ako nežiaduce reakcie pri klinickom vývoji lieku Trimbow.

V rámci pozorovaných nežiaducích reakcií sa nasledovné nežiaduce reakcie zvyčajne spájajú s nasledovnými zložkami:

Beklometazónadipropionát

Pneumónia, orálne plesňové infekcie, plesňová infekcia dolných dýchacích ciest, dysfónia, podráždenie hrdla, hyperglykémia, psychické poruchy, znížená hladina kortizolu, rozmazané videnie.

Formoterol

Hypokaliémia, hyperglykémia, tremor, palpitácie, svalové kŕče, predĺženie intervalu QT na EKG, zvýšený krvný tlak, znížený krvný tlak, fibrilácia predsiení, tachykardia, tachyarytmia, angina pectoris (stabilizovaná a nestabilizovaná), ventrikulárne extrasystoly, nodálny rytmus.

Glykopyrónium

Glaukom, fibrilácia predsiení, tachykardia, palpitácie, sucho v ústach, zubný kaz, dyzúria, retencia moču, infekcia močových ciest.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V.](#)

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie liekom Trimbow môže vyvolať prejavy a príznaky v dôsledku farmakologických účinkov jednotlivých zložiek, vrátane prejavov a príznakov pozorovaných pri predávkovaní inými beta₂-agonistmi alebo anticholinergikami a totožnými so známymi účinkami skupiny inhalačných kortikosteroidov (pozri časť 4.4). V prípade, že dôjde k predávkovaniu, pacientove príznaky sa majú podporne liečiť a podľa potreby náležite sledovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiastmatiká, sympatomimetiká v kombinácii s anticholinergikami vrátane trojkombinácií s kortikosteroidmi, ATC kód: R03AL09.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Trimbow obsahuje beklometazónidipropionát, formoterol a glykopyrónium (BDP/FF/G) vo forme roztoku, výsledkom čoho je extra jemný aerosól so strednou hodnotou aerodynamického priemeru častíc (mass median aerodynamic diameter, MMAD) približne 1,1 mikrometrov a spoločnou depozíciou všetkých troch zložiek. Aerosólové čästice lieku Trimbow sú v priemere oveľa menšie ako čästice podávané prípravkami, ktoré nie sú označené ako extra jemné. V prípade beklometazónidipropionátu to má za následok silnejší účinok ako v prípade prípravkov s distribúciou častíc, ktoré nie sú extra jemné (100 mikrogramov extra jemného beklometazónidipropionátu v lieku Trimbow klinicky zodpovedá 250 mikrogramom beklometazónidipropionátu v prípravku s časticami, ktoré nie sú extra jemné).

Beklometazónidipropionát

Beklometazónidipropionát podávaný inhalačne v odporúčaných dávkach má v plúcach glukokortikoidový protizápalový účinok. Glukokortikoidy sa používajú na potlačenie zápalu pri chronických zápalových ochoreniach dýchacích ciest. Ich účinok je sprostredkovaný väzbou na glukokortikoidové receptory v cytoplazme, čo vedie k zvýšenej transkripcii génov kódujúcich pre protizápalové proteíny.

Formoterol

Formoterol je selektívny beta₂-adrenergný agonista, ktorý u pacientov s reverzibilou obstrukciou dýchacích ciest vyvoláva relaxáciu hladkých svalov priedušiek. Bronchodilatačný účinok nastupuje rýchlo, do 1 - 3 minút po inhalácii, a po podaní jednej dávky trvá 12 hodín.

Glykopyrónium

Glykopyrónium je dlhodobo pôsobiaci antagonistu muskarínových receptorov (anticholinergikum) s vysokou afinitou, používaný na inhaláciu ako bronchodilatačná liečba. Glykopyrónium pôsobí tak, že blokuje bronchokonstričný účinok acetylcholínu na bunky hladkého svalstva dýchacích ciest, čím rozširuje dýchacie cesty. Glykopyróniumbromid je antagonistu muskarínových receptorov s vysokou afinitou, pri ktorom bola preukázaná viac než 4-násobná selektivita pre ľudské receptory M3 v porovnaní s ľudskými receptormi M2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Program klinického vývoja pre astmu fázy III zahŕňal dve randomizované, dvojito zaslepené štúdie s aktívou kontrolou trvajúce 52 týždňov, pričom jedna sa vykonala so stredne vysokou silou dávky ICS (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN) a druhá s vysokou silou dávky ICS (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Obe štúdie sa vykonávali u dospelých pacientov s klinickou diagnózou astmy, ktorá nebola kontrolovaná dvojitou udržiavacou liečbou použitím stredne vysokej dávky (TRIMARAN) alebo vysokej dávky (TRIGGER) kombinácie ICS/LABA (skóre ACQ-7 $\geq 1,5$). Na zaradenie do štúdie museli mať pacienti najmenej jednu exacerbáciu astmy v predchádzajúcom roku vyžadujúcu liečbu systémovými kortikosteroidmi alebo riešenú návštevou pohotovostnej ambulancie alebo hospitalizáciou.

Štúdia TRIMARAN porovnávala dve dávky BDP/FF/G 87/5/9 ($N = 579$) podávané dvakrát denne s dvoma dávkami fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu (BDP) a formoterolu (FF) 100/6 mikrogramov (podaná dáka 84,6/5,0) podávanými dvakrát denne ($N = 576$). Štúdia TRIGGER porovnávala dve dávky BDP/FF/G 172/5/9 ($N = 573$) podávané dvakrát denne s dvoma dávkami fixnej kombinácie BDP a FF 200/6 mikrogramov (podaná dávka 177,7/5,1) podávanými dvakrát denne samostatne ($N = 576$) alebo dodatočne k dvom dávkam tiotrópia 2,5 mikrogramov podávaného jedenkrát denne ($N = 288$) ako nezaslepenej skupiny s voľnou trojkombináciou.

Primárnym cieľom štúdií bolo preukázanie superiority bud' BDP/FF/G 87/5/9 alebo BDP/FF/G 172/5/9 (dve inhalácie dvakrát denne) nad príslušnými liekmi s fixnou dvojkombináciou (stredná alebo vysoká dávka ICS/LABA) z hľadiska koprímrnych koncových ukazovateľov (zmena oproti východiskovej hodnote FEV₁ pred podaním dávky v 26. týždni a miery výskytu stredne závažných a závažných exacerbácií v priebehu 52 týždňov).

Štúdia TRIGGER nebola navrhnutá na vyhodnotenie komparatívnej účinnosti BDP/FF/G 172/5/9 v porovnaní s BDP/FF s tiotrópiom 2,5 mikrogramov. Popisné výsledky sú uvedené v tabuľke 1.

Medián veku pacientov zaradených do týchto dvoch pivotných štúdií bol 54 rokov. Menej ako 20 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 60 % pacientov boli ženy. Počas štúdie používalo nadstavec AeroChamber Plus približne 16 % (TRIMARAN) a 23 % (TRIGGER) pacientov.

Zniženie počtu exacerbácií astmy

V porovnaní s fixnou kombináciou BD/FF 100/6 mikrogramov BDP/FF/G 87/5/9 významne znížili v štúdiu TRIMARAN mieru výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií (upravený pomer miery výskytu 0,846, 95 % IS [0,725;0,987]).

V štúdiu TRIGGER BDP/FF/G 172/5/9 tiež významne znížili mieru výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií v porovnaní s fixnou kombináciou BDP/FF 200/6 mikrogramov, tento účinok však nedosiahol štatisticky významnú hodnotu (upravený pomer miery výskytu 0,880, 95 % IS [0,751;1,030], $p = 0,11$). Hierarchický spôsob testovania viedol pre všetky koncové ukazovatele účinnosti v štúdiu TRIGGER a predšpecifikovanú analýzu závažných exacerbácií (súhrnné údaje zo štúdií TRIMARAN a TRIGGER) len k nominálnym hodnotám p (tabuľka 1).

Údaje zo štúdií TRIMARAN a TRIGGER naznačujú, že doba do výskytu prvej stredne závažnej/závažnej exacerbácie (sekundárny koncový ukazovateľ) sa predĺžila v skupine s trojkombináciou v porovnaní s príslušnou skupinou s dvojkombináciou.

Účinky na funkciu pľúc

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov a 200/6 mikrogramov zlepšili BDP/FF/G 87/5/9 a BDP/FF/G 172/5/9 v obidvoch štúdiach po 26 týždňoch liečby parametre funkcie pľúc - hodnotu FEV₁ pred podaním dávky (koprímrny koncový ukazovateľ), maximum_{0-3h} hodnoty FEV₁ a ranný maximálny výdychový prietok (kľúčové sekundárne koncové ukazovatele). Všetky zlepšenia boli štatisticky významné (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1 – Výsledky primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov

Štúdia	TRIMARAN	TRIGGER	
Skúmané porovnanie N = randomizovaní pacienti na liečebnú skupinu	BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579) oproti BDP/FF¹ 84,6/5 N = 576	BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) oproti BDP/FF¹ 177,7/5,1 N = 576	BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) oproti BDP/FF¹ 177,7/5,1 s tiotrópiom 2,5² (N = 288)
Primárne koncové ukazovatele			
<i>Hodnota FEV₁ pred podaním dávky po 26 týždňoch (koprimárny koncový ukazovateľ)</i>			
Rozdiel medzi liečbami	+57 ml	+73 ml	-45 ml
Hodnota p	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
<i>Stredne závažná/závažná exacerbácia počas 52 týždňov (koprimárny koncový ukazovateľ)</i>			
Upravená miera výskytu na pacienta/rok	1,83 oproti 2,16	1,73 oproti 1,96	1,73 oproti 1,63
Zmena miery	-15,4 %	-12,0 %	+7,0 %
Hodnota p	p = 0,033	p = 0,110 (n.s.)	p = 0,502*
Klúčové sekundárne a sekundárne koncové ukazovatele			
<i>Maximum_{0-3h} hodnoty FEV₁ po 26 týždňoch (klúčový sekundárny koncový ukazovateľ)</i>			
Rozdiel medzi liečbami	+84 ml	+105 ml	-33 ml
Hodnota p	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
<i>Ranný maximálny výdychový prietok (PEF) počas 26 týždňov (klúčový sekundárny koncový ukazovateľ)</i>			
Rozdiel medzi liečbami	+8 l/min	+8 l/min	-0,2 l/min
Hodnota p	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
<i>Miera výskytu závažných exacerbácií počas 52 týždňov, súhrnná analýza (klúčový sekundárny koncový ukazovateľ)</i>			
Upravená miera výskytu na pacienta/rok	0,24 oproti 0,31		n. a.
Zmena miery	-23,0 %		
Hodnota p	p = 0,008*		
<i>Čas do prvej stredne závažnej/závažnej exacerbácie počas 52 týždňov (sekundárny koncový ukazovateľ)</i>			
Pomer rizík	0,84	0,80	1,03
Hodnota p	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
<i>Čas do prvej závažnej exacerbácie počas 52 týždňov, súhrnná analýza (sekundárny koncový ukazovateľ)</i>			
Pomer rizík	0,79		n.a.
Hodnota p	p = 0,011*		

Koprimárne koncové ukazovatele (hodnota FEV₁ pred podaním dávky v 26. týždeň a miera výskytu stredne závažných a závažných exacerbácií počas 52 týždňov) a klúčové sekundárne koncové ukazovatele (maximum_{0-3h} hodnoty FEV₁ v 26. týždeň, ranný PEF počas 26 týždňov a miera výskytu závažných exacerbácií [súhrnná analýza štúdií TRIMARAN a TRIGGER] počas 52 týždňov) boli súčasťou uzavretej potvrdzovacej stratégie testovania znižovania dávky a tak kontrolované pre multiplicitu.

Ked'že test superiority jedného s koprimárnych koncových ukazovateľov v štúdiu TRIGGER nedosiahol štatisticky významnú hodnotu, výsledkami štúdie TRIGGER pre koncové ukazovatele účinnosti a mieru závažných exacerbácií (súhrnná analýzy) sú nominálne hodnoty p a sú uvedené pre popisné účely.

Ked'že štúdia TRIGGER nebolo navrhnuté na vyhodnotenie komparatívnej účinnosti BDP/FF/G 172/5/9 oproti BDP/FF 177,7/5,1 s tiotrópiom 2,5, nie je jasné, či sú pozorované rozdiely reálnym alebo náhodným výsledkom.

- n.a. = neaplikovateľné
 n.s. = štatisticky nevýznamné
¹ = fixná kombinácia beklometazónidipropionátu (BDP) a formoterólum-fumarátu (FF)
² = otvorená skupina s voľnou kombináciou
 * = nominálne hodnoty p

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Trimbow u detí a dospievajúcich s astmou vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Trimbow – fixná kombinácia

Systémová expozícia beklometazónidipropionátu, formoterolu a glykopyróniu bola skúmaná vo farmakokinetickej štúdii vykonanej u zdravých dobrovoľníkov. Štúdia porovnávala údaje získané po liečbe jednorazovou dávkou lieku Trimbow (4 inhalácie 100/6/25 mikrogramov, forma neuvedená na trhu obsahujúca dvojnásobok schválenej sily glykopyrónia) alebo jednou dávkou voľnej kombinácie beklometazónidipropionátu/formoterolu (4 inhalácie 100/6 mikrogramov) a glykopyrónia (4 inhalácie 25 mikrogramov). Maximálna koncentrácia v plazme a systémová expozícia hlavnému aktívному metabolitu beklometazónidipropionátu (beklometazón-17-monopropionát) a formoterolu boli podobné po podaní fixnej kombinácie aj voľnej kombinácie. V prípade glykopyrónia bola maximálna koncentrácia v plazme podobná po podaní fixnej kombinácie aj voľnej kombinácie, zatiaľ čo systémová expozícia bola mierne vyššia po podaní lieku Trimbow v porovnaní s voľnou kombináciou. V tejto štúdii sa tiež skúmala potenciálna farmakokinetická interakcia medzi účinnými zložkami lieku Trimbow a to porovnaním farmakokinetických údajov získaných po podaní jednorazovej dávky voľnej kombinácie alebo po jednorazovej dávke jednotlivých zložiek beklometazónidipropionátu/formoterolu alebo glykopyrónia. Aj keď sa nenašli žiadne jasné dôkazy farmakokinetickej interakcie, preukázala voľná kombinácia v porovnaní s jednotlivými zložkami bezprostredne po podaní prechodne mierne vyššie hladiny formoterolu a glykopyrónia. Je potrebné poznámenať, že jednozložkové glykopyrónium vo forme dávkovacieho inhalátora v tlakovom obale, ktoré sa používalo vo FK štúdiách, nie je na trhu dostupné.

Úmernosť systémovej a plúcnej expozícii beklometazónidipropionátu k dávke sa skúmala vo farmakokinetickej štúdii vykonanej u zdravých dobrovoľníkov s liekovými formami Trimbow neuvedenými na trhu obsahujúcimi dvojnásobok schválenej sily glykopyrónia (s podávaním ako odmeraná dávka). Táto štúdia porovnávala údaje získané po liečbe jednorazovou dávkou (4 inhalácie) 200/6/25 mikrogramov lieku Trimbow alebo jednorazovou dávkou (4 inhalácie) 100/6/25 mikrogramov lieku Trimbow (obe sú liekové formy neuvedené na trhu obsahujúce dvojnásobok schválenej sily glykopyrónia). Liečba liekom Trimbow 200/6/25 mikrogramov viedla k dvojnásobne vyššej systémovej a plúcnej expozícii beklometazónidipropionátu a jeho hlavnému aktívному metabolitu (beklometazón-17-monopropionátu) v porovnaní s liekom Trimbow 100/6/25 mikrogramov, čo je v súlade s rôznymi silami týchto dvoch liekových foriem. Systémová a plúcna expozícia glykopyróniu a formoterolu bola po týchto dvoch liečbach podobná, pozorovala sa však vysoká variabilita hodnoty C_{max} glykopyróniumbromidu.

Porovnanie v rámci všetkých štúdií ukázalo, že farmakokinetické vlastnosti beklometazón-17-monopropionátu, formoterolu a glykopyrónia sú u pacientov s CHOCHP, u pacientov s astmou a u zdravých dobrovoľníkov podobné.

Vplyv nadstavca

Použitie lieku Trimbow s nadstavcom AeroChamber Plus zvýšilo u pacientov s astmou množstvo beklometazón-17-monopropionátu, formoterolu a glykopyrónia podaného do plúc (maximálna koncentrácia v plazme sa zvýšila o 7 %, 23 % a 34 %, v uvedenom poradí). Celková systémová expozícia (meraná pomocou AUC_{0-t}) bola mierne znížená v prípade beklometazón-17-monopropionátu (o 34 %) a formoterolu (o 30 %), zatiaľ čo v prípade glykopyrónia bola zvýšená (o 36 %). Pozri tiež časť 4.2.

Vplyv na poruchy funkcie obličiek

Systémová expozícia (AUC_{0-t}) beklometazónidipropionátu, jeho metabolitu beklometazón-17-monopropionátu a formoterolu nebola miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek ovplyvnená. V prípade glykopyrónia nebola systémová expozícia u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ovplyvnená. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie pod $30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) bolo však následkom značného zníženia množstva glykopyrónia vylúčeného močom (pričíne 90 % zníženie renálneho klírensu glykopyrónia) pozorované až 2,5-násobné zvýšenie celkovej systémovej expozície. Simulácie vykonané s farmakokinetickým modelom ukázali, že aj pri extrémnych hodnotách kovariátov (telesná hmotnosť nižšia ako 40 kg a sprievodná rýchlosť glomerulárnej filtrácie pod $27 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) zostáva expozícia liečivám lieku Trimbow približne v 2,5-násobnom rozsahu v porovnaní s expozíciou u typického pacienta so strednými hodnotami kovariátov.

Beklometazónidipropionát

Beklometazónidipropionát je prekurzor so slabou väzbovou afinitou ku glukokortikoidovým receptorom, ktorý sa hydrolyzuje prostredníctvom enzýmov esteráz na aktívny metabolit beklometazón-17-monopropionát, ktorý má v porovnaní s prekurzorom beklometazónidipropionátom silnejší lokálny protizápalový účinok.

Absorpcia, distribúcia a biotransformácia

Inhalačný beklometazónidipropionát sa rýchlo absorbuje cez plíūca. Pred absorpciou podlieha rozsiahlej premene na beklometazón-17-monopropionát prostredníctvom enzýmov esteráz, ktoré sa nachádzajú vo väčsine tkanív. Systémová dostupnosť aktívneho metabolitu pochádza z absorpcie plíūcam (36 %) a z gastrointestinálnej absorpcie prehltnutej dávky. Biologická dostupnosť prehltnutého beklometazónidipropionátu je zanedbateľná, avšak predsystémová premena na beklometazón-17-monopropionát vedie k absorpcii 41 % dávky vo forme aktívneho metabolitu. So zvyšujúcim sa inhalovanou dávkou sa približne lineárne zvyšuje aj systémová expozícia. Absolútная biologická dostupnosť po inhalácii je približne 2 % nominálnej dávky nezmeneného beklometazónidipropionátu a 62 % nominálnej dávky beklometazón-17-monopropionátu. Po intravenóznom podaní sa dispozícia beklometazónidipropionátu a jeho aktívneho metabolitu vyznačuje vysokým plazmatickým klírensom (150 a 120 l/h, v uvedenom poradí), malým distribučným objemom v rovnovážnom stave pre beklometazónidipropionát (20 l) a rozsiahlejšou distribúciou aktívneho metabolitu v tkanivách (424 l). Väzba na plazmatické proteíny je stredne vysoká.

Eliminácia

Hlavnou cestou eliminácie beklometazónidipropionátu je vylúčovanie stolicou, najmä vo forme polárnych metabolítov. Vylúčovanie beklometazónidipropionátu a jeho metabolítov obličkami je zanedbateľné. Konečný polčas eliminácie beklometazónidipropionátu je 0,5 hodiny a konečný polčas eliminácie beklometazón-17-monopropionátu je 2,7 hodiny.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Aj keď sa farmakokinetické vlastnosti beklometazónidipropionátu u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmali, keďže beklometazónidipropionát sa veľmi rýchlo metabolizuje prostredníctvom enzýmov esteráz prítomných v črevnej tekutine, sére, plíūcach a pečeni za vzniku polárnejších produktov – beklometazón-21-monopropionátu, beklometazón-17-monopropionátu a beklometazónu, neočakáva sa, že by porucha funkcie pečene zmenila farmakokinetické vlastnosti a bezpečnostný profil beklometazónidipropionátu.

Formoterol

Absorpcia a distribúcia

Po inhalácii sa formoterol absorbuje z plíūc a gastrointestinálneho traktu. Časť inhalovanej dávky, ktorá sa po podaní dávkovacím inhalátorom prehltnie, môže byť v rozmedzí 60 % až 90 %. Najmenej 65 % prehltnutého množstva sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje nezmenené liečivo do 0,5 až 1 hodiny po perorálnom podaní. Väzba

formoterolu na plazmatické proteíny je 61 – 64 %, pričom 34 % sa viaže na albumín. V rozsahu koncentrácií dosiahnutých pri liečebných dávkach nedošlo k žiadnemu nasýteniu väzieb. Polčas eliminácie po perorálnom podaní je 2 - 3 hodiny. Absorpcia formoterolu po inhalácii 12 až 96 mikrogramov formoterolu je lineárna.

Biotransformácia

Formoterol sa výrazne metabolizuje, a to hlavne cestou priamej konjugácie na fenolovej hydroxylovej skupine. Konjugát kyseliny glukorónovej je inaktívny. Druhou hlavnou cestou je O-demetylácia, po ktorej nasleduje konjugácia na fenolovej 2'-hydroxylovej skupine. Na O-demetyláciu formoterolu sa zúčastňujú izoenzýmy cytochrómu P450 - CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9. Pečeň sa zdá byť primárnym miestom metabolizmu. Formoterol neinhibuje enzýmy CYP450 pri terapeuticky relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Kumulatívne vylučovanie formoterolu močom po jednorazovej inhalácii z inhalátora so suchým práškom sa v rozsahu dávok 12 - 96 mikrogramov zvyšovalo lineárne. V priemere 8 % dávky sa vylúčilo ako nezmenený formoterol a 25 % ako celkový formoterol. Vychádzajúc z meraní plazmatických koncentrácií po inhalácii jednorazovej dávky 120 mikrogramov u 12 zdravých dobrovoľníkov bol priemerný konečný polčas eliminácie stanovený na 10 hodín. (R,R)-enantioméry predstavujú približne 40 % a (S,S)-enantioméry približne 60 % nezmeneného liečiva vylúčeného močom. Relatívny pomer oboch enantiomérov zostával v skúmanom rozsahu dávok konštantný a po opakovanom podávaní dávok sa nezistila žiadna relatívna kumulácia jedného enantioméra oproti druhému. Po perorálnom podaní (40 až 80 mikrogramov) zdravým dobrovoľníkom sa 6 % až 10 % dávky vylúčilo močom ako nezmenené liečivo a až 8 % dávky sa vylúčilo vo forme glukuronidu. Celkovo 67 % z perorálnej dávky formoterolu sa vylúčí močom (hlavne vo forme metabolitov) a zvyšok stolicou. Renálny klírens formoterolu je 150 ml/min.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Aj keď sa farmakokinetické vlastnosti formoterolu u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmali, keďže formoterol sa primárne vylučuje hepatálnym metabolizmom, u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene možno očakávať zvýšenú expozíciu.

Glykopyrónium

Absorpcia a distribúcia

Glykopyrónium má kvartérnu amónnu štruktúru, ktorá obmedzuje jeho prechod cez biologické membrány a spôsobuje pomalú, premenlivú a neúplnú gastrointestinálnu absorpciu. Po inhalácii glykopyrónia bola biologická dostupnosť v plúcach 10,5 % (s požitím aktívneho uhlia), zatiaľ čo absolútна biologická dostupnosť bola 12,8 % (bez požitia aktívneho uhlia), čo potvrzuje obmedzenú gastrointestinálnu absorpciu a svedčí o tom, že viac ako 80 % systémovej expozície glykopyróniu pochádza z absorpcie plúcami. Po opakovanej inhalácii dávok dvakrát denne v rozsahu od 12,5 do 50 mikrogramov pomocou tlakového dávkovacieho inhalátora u pacientov s CHOCHP, glykopyrónium vykazovalo lineárne farmakokinetické vlastnosti s malou systémovou akumuláciou v rovnovážnom stave (stredná miera akumulácie 2,2 - 2,5).

Zdanlivý distribučný objem (V_d) inhalovaného glykopyrónia bol v porovnaní s intravenóznou infúziou zvýšený (6 420 l oproti 323 l), čo odráža pomalšiu elimináciu po inhalácii.

Biotransformácia

Schéma metabolizmu glykopyrónia *in vitro* (mikrozómy pečene a hepatocyty ľudí, psov, potkanov, myší a králikov) bola podobná u všetkých druhov a hlavnou metabolickou reakciou je hydroxylácia na fenylových alebo cyklopentylových kruhoch. Zistilo sa, že CYP2D6 je jediným enzýmom zodpovedným za metabolizmus glykopyrónia.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie glykopyrónia u zdravých dobrovoľníkov bol v rovnovážnom stave približne 6 hodín po podaní intravenóznej injekcie, zatiaľ čo po inhalácii u pacientov s CHOCHP bol v rozmedzí 5 až 12 hodín. Po podaní jednorazovej intravenóznej injekcie glykopyrónia sa 40 % dávky

vylúčilo močom do 24 hodín. U pacientov s CHOCHP liečených opakovaným podávaním inhalovaného glykopyrónia dvakrát denne bola časť dávky vylúčená močom v rovnovážnom stave v rozmedzí 13,0 až 14,5 %. Priemerný renálny klírens bol v celom rozsahu testovaných dávok a po jednorazovej a opakovanej inhalácii podobný (rozsah 281 - 396 ml/min).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakologická bezpečnosť

V inhalačnej štúdii na telemetrický sledovaných psoch bol kardiovaskulárny systém hlavným cieľovým systémom akútnej účinkov lieku Trimbow (zvýšenie srdcovej frekvencie, zníženie krvného tlaku, pri vyšších dávkach zmeny na EKG). Tieto účinky sú pravdepodobne spojené hlavne s beta2-adrenergnou aktivitou formoterolu a antimuskarínovou aktivitou glykopyrónia. Nezistil sa žiadny dôkaz dodatočných aditívnych účinkov trojkombinácie v porovnaní s jednotlivými zložkami.

Toxicita po opakovanom podávaní

V inhalačných štúdiách po opakovanom podávaní lieku Trimbow potkanom a psom trvajúcich až 13 týždňov boli hlavné pozorované zmeny spojené s účinkami na imunitný systém (pravdepodobne kvôli systémovým kortikosteroidovým účinkom beklometazón-dipropionátu a jeho aktívneho metabolitu beklometazón-17-monopropionátu) a na kardiovaskulárny systém (pravdepodobne súvisiace s beta2-adrenergnou aktivitou formoterolu a antimuskarínovou aktivitou glykopyrónia). Toxikologický profil trojkombinácie odzrkadľoval toxikologický profil jednotlivých zložiek bez významného zvýšenia toxicity a bez neočakávaných náleزو.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Beklometazón-dipropionát/beklometazón-17-monopropionát sa považoval za zodpovedný za účinky reprodukčnej toxicity u potkanov, ako sú zníženie percenta oplodnenia, indexu plodnosti, parametrov skorého embryonálneho vývoja (implantačné straty), oneskorenie osifikácie a zvýšený výskyt viscerálnych variácií, zatiaľ čo tokolytické a antimuskarínové účinky prisudzované beta2-adrenergnnej aktivite formoterolu a antimuskarínovej aktivite glykopyrónia postihovali gravidné samice potkanov v neskorej fáze gravidity a/alebo skorej fáze laktácie, čo viedlo k úmrtiu mláďa.

Genotoxicita

Genotoxicita lieku Trimbow sa nevyhodnocovala, avšak pri konvenčných testovacích systémoch jeho jednotlivé aktívne zložky neprekazovali genotoxicickú aktivitu.

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity sa s liekom Trimbow neuskutočnili. V 104-týždňovej inhalačnej štúdii karcinogenity u potkanov a 26-týždňovej perorálnej štúdii karcinogenity u transgénnych myší Tg-rasH2 sa v prípade glykopyróniumbromidu neprekázal žiadny karcinogénny potenciál a publikované údaje týkajúce sa dlhodobých štúdií vykonané s beklometazón-dipropionátom a formoterólium-fumarátom u potkanov nenaznačujú klinicky významný karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodý etanol
kyselina chlorovodíková
norflurán (hnací plyn)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Tlakový obal so 60 dávkami

20 mesiacov.

Chemická a fyzikálna stabilita používaného roztoku bola preukázaná po dobu 2 mesiacov pri teplote 25 °C.

Po výdaji lieku sa môže liek uchovávať maximálne 2 mesiace pri teplote do 25 °C.

Tlakový obal so 120 dávkami

21 mesiacov.

Chemická a fyzikálna stabilita používaného roztoku bola preukázaná po dobu 3 mesiacov pri teplote 25 °C.

Po výdaji lieku sa môže liek uchovávať maximálne 3 mesiace pri teplote do 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Balenia s 1 inhalátorom (obsahujúcim 60 dávok alebo 120 dávok)

Pred výdajom lieku

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Podmienky na uchovávanie pripraveného roztoku, pozri časť 6.3.

Multibalenia s 2 alebo 3 inhalátormi (každý obsahujúci 120 dávok)

Pred výdajom a po výdaji lieku

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Pred použitím majú pacienti vybrať inhalátor na niekoľko minút z chladničky, aby sa roztok zohrial.

Podmienky na uchovávanie pripraveného roztoku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tlakový obal (počahovaný hliníkom) s dávkovacím ventilom. Tlakový obal je vsadený do polypropylénového inhalátora, do ktorého je vstavaný náustok a počítadlo dávok (60 dávok alebo 120 dávok na tlakový obal) a je opatrený polypropylénovým krytom náustka.

Veľkosti balení:

Balenie s 1 tlakovým obalom obsahujúcim 60 alebo 120 dávok.

Multibalenie obsahujúce 240 dávok (2 tlakové obaly, každý obsahuje 120 dávok).

Multibalenie obsahujúce 360 dávok (3 tlakové obaly, každý obsahuje 120 dávok).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pre lekárnikov:

Uveďte dátum výdaja lieku pacientovi na obal.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júla 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobnejšie informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Trimbow 88 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá podaná dávka (dávka uvoľnená cez náustok) obsahuje 88 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia (ako 11 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Každá odmeraná dávka obsahuje 100 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia (ako 12,5 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá inhalácia obsahuje 9,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok

Biely až skoro biely prášok v bielom inhalátore (NEXThaler).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Udržiavacia liečba u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou plúc (CHOPC), ktorí nie sú dostatočne liečení kombináciou inhalačného kortikosteroidu a dlhodobo pôsobiaceho beta2-agonistu alebo kombináciou dlhodobo pôsobiaceho beta2-agonistu a dlhodobo pôsobiaceho muskarínového antagonistu (účinky na kontrolu príznakov a prevenciu exacerbácií pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčanou dávkou sú dve inhalácie dvakrát denne.
Maximálnou dávkou sú dve inhalácie dvakrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku 65 rokov a starších) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [*Glomerular Filtration Rate*, GFR] \geq 50 až < 80 ml/min/1,73 m²) až stredne závažnou (GFR \geq 30 až < 50 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek sa liek Trimbow môže používať v odporúčanej dávke. Použitie u pacientov so závažnou (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) vyžadujúcich dialýzu, najmä ak sa spája so značným znížením telesnej

hmotnosti, sa má zvážiť len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

O použití lieku Trimbow u pacientov so závažnou poruchou funkciou pečene (klasifikovanou ako Childova-Pughova trieda C) nie sú k dispozícii žiadne relevantné údaje, a preto sa má liek u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie lieku Trimbow sa netýka pediatrickej populácie (vo veku menej ako 18 rokov) pre indikáciu CHOCHP (chronická obstrukčná choroba plúc).

Spôsob podávania

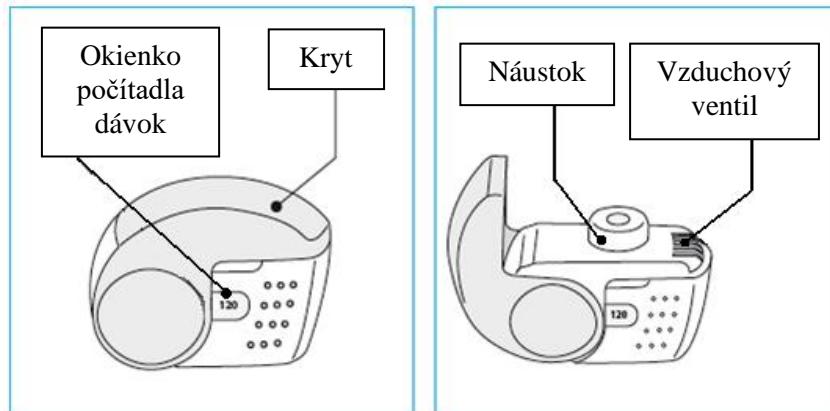
Na inhalačné použitie.

Inhalátor je aktivovaný dychom. Na zabezpečenie správneho podania lieku je potrebné, aby lekár alebo iný zdravotnícky pracovník ukázal pacientovi, ako sa inhalátor správne používa a tiež pravidelne kontroloval správnosť pacientovej inhalačnej techniky (pozri „Návod na použitie“ nižšie).

Pacientovi sa má odporučiť, aby si pozorne prečítał písomnú informáciu pre používateľa a postupoval podľa uvedeného návodu na použitie.

Po každej inhalácii si má pacient vypláchnuť alebo vykloktáť ústa vodou bez toho, aby ju prehlitol alebo si umyť zuby (pozri časť 4.4).

Návod na použitie



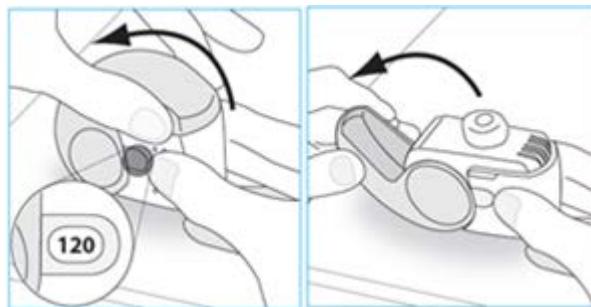
Pri používaní nového inhalátora informujte pacienta

- Ak vrecko nie je uzavreté, alebo je poškodené, alebo ak inhalátor vyzerá byť zlomený alebo poškodený, pacient má vrátiť inhalátor lekárikovi, ktorý mu ho poskytol a zaobstaráť si nový.
- Pacient má napísať dátum otvorenia vrecka na štítku na škatuľke.
- Okienko počítadla dávok musí ukazovať „120“. Ak je zobrazené číslo nižšie ako „120“, pacient má vrátiť inhalátor osobe, ktorá mu ho poskytla a zaobstaráť si nový.

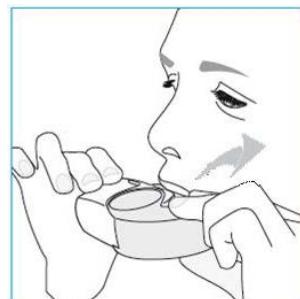
Používanie inhalátora

Pri vdychovaní z inhalátora majú pacienti stáť alebo sedieť vo vzpriamenej polohe. Je potrebné dodržiavať nasledujúce kroky:

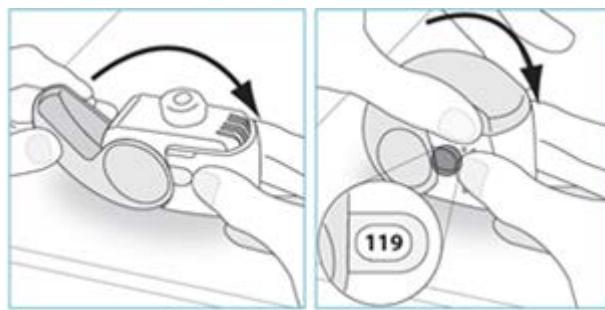
- Pacient má držať inhalátor vo vzpriamenej polohe, skontrolovať počet dávok (akékoľvek číslo medzi „1“ a „120“ ukazuje, že v inhalátore sú zvyšné dávky) a úplne otvoriť kryt.



- Pacient má pomaly a tak hlboko, ako mu to je príjemné vydýchnuť, aby si vyprázdnil plúca.
- Pacient má zobrať náustok medzi pery bez toho, aby prikryl vzduchový ventil alebo aby vdychoval do vzduchového ventila.
- Pacient sa má silno a zhlboka nadýchnuť ústami. Pri podaní dávky môže pocítiť určitú príchuť a počuť či pocítiť kliknutie.



- Pacient potom má vybrať inhalátor z úst, zadražať dych tak dlho, ako mu to je príjemné (5 - 10 sekúnd) a potom pomaly vydýchnuť. Pacient nemá vydýchnuť do inhalátora.
- Po použití má pacient vrátiť inhalátor späť do vzpriamenej polohy, úplne uzavrieť kryt a skontrolovať počítadlo dávok, aby sa uistil, že počet klesol o jednu dávku.



- Ak sa má užiť ďalšia dávka, pacient má zopakovať kroky 1 - 6.

POZNÁMKA: Počet dávok zobrazený v okienku na kryte sa nezníži pri zatvorení krytu, ak pacient dávku cez inhalátor nevdýchol. Pacienta treba poučiť, aby kryt inhalátora otváral, len ak je to potrebné. V prípade, že pacient otvoril inhalátor, ale nevdýchol dávku a kryt sa uzavrie, dávka sa presunie naspäť do nádržky na prášok v inhalátore, nasledujúcu dávku možno bezpečne vdýchnuť.

Čistenie

Pravidelné čistenie inhalátora zvyčajne nie je potrebné. Pacient môže očistiť inhalátor po použití suchou handričkou alebo obrúskom, nie však vodou ani inými tekutinami.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek nie je určený na akútne použitie

Tento liek nie je indikovaný na liečbu akútnych prípadov bronchospazmu ani na liečbu akútnej exacerbácie ochorenia (t. j. ako záchranná liečba).

Precitlivenosť

Po podaní boli hlásené okamžité reakcie z precitlivenosti. Ak sa vyskytnú prejavy svedčiace o alergických reakciách, najmä angioedém (vrátane t'ažkostí s dýchaním alebo prehľtaním, opuchu jazyka, pier a tváre), urtikária alebo kožná vyrážka, liečba sa má okamžite prerušiť a má sa nasadiť alternatívna liečba.

Paradoxný bronchospazmus

Po podaní dávky sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus s okamžitým zosilnením sipotu a dýchavičnosti. To sa má okamžite liečiť rýchlo pôsobiacim inhalačným bronchodilatátorom (úľavový liek). Liečba sa má okamžite prerušiť, má sa posúdiť stav pacienta a v prípade potreby sa má nasadiť alternatívna liečba.

Zhoršenie choroby

Neodporúča sa liečbu ukončiť náhle. Ak pacienti pokladajú liečbu za neúčinnú, majú v liečbe pokračovať a vyhľadať lekársku pomoc. Zvýšené používanie úľavových bronchodilatácií svedčí o zhoršení základného ochorenia a vyžaduje prehodnotenie liečby. Náhle alebo progresívne zhoršenie príznakov môže byť život ohrozujúce, a preto má pacient neodkladne absolvovať lekárske vyšetrenie.

Kardiovaskulárne účinky

V dôsledku prítomnosti dlhodobo pôsobiacich beta2-agonistov a dlhodobo pôsobiacich muskarínových antagonistov sa má liek Trimbow používať opatrne u pacientov so srdcovými arytmiami, najmä s atrioventrikulárnou blokádou tretieho stupňa a tacharytmiami (zrýchlený a/alebo nepravidelný tep srdca vrátane fibrilácie predsiení), idiopaticou subvalvulárnu aortálnou stenózou, hypertrofickou obstrukčnou kardiomyopatiou, závažným ochorením srdca (najmä akútym infarktom myokardu, ischemickou chorobou srdca, kongestívnym zlyhaním srdca), okluzívnymi vaskulárnymi ochoreniami (najmä artériosklerózou), arteriálou hypertenziou a aneuryzmou.

Opatrne sa má postupovať aj pri liečbe pacientov so známym predĺžením intervalu QTc alebo s podozrením na predĺženie intervalu ($QTc > 450$ milisekúnd u mužov alebo > 470 milisekúnd u žien), bud' vrozeným, alebo spôsobeným liekmi. Pacienti, u ktorých sa diagnostikovali popísané kardiovaskulárne ochorenia neboli zaradení do klinických štúdií s liekom Trimbow.

Ak sa plánuje anestézia s halogénovými anestetikami, má sa zabezpečiť, aby liek Trimbow neboli podaný najmenej 12 hodín pred začiatkom anestézie, pretože existuje riziko srdcových arytmii.

Opatnosť je potrebná aj pri liečbe u pacientov s tyreotoxicózou, diabetom mellitus, feochromocytómom a neliečenou hypokaliémiou.

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónie vrátane pneumónie vyžadujúcej hospitalizáciu. Existujú určité dôkazy, že so zvyšujúcou sa dávkou steroidov stúpa riziko pneumónie, to sa však v rámci všetkých štúdií presvedčivo neprekázalo.

O rozdieloch v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidných liekov vo vzťahu k miere rizika pneumónie neexistujú žiadne presvedčivé dôkazy.

Lekári majú u pacientov s CHOCHP nadálej sledovať možný vznik pneumónie, pretože klinické prejavy týchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Medzi rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP patrí súčasné fajčenie, vyšší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a závažná CHOCHP.

Systémové účinky kortikosteroidov

Systémové účinky sa môžu vyskytnúť pri použití ktoréhokoľvek inhalačného kortikosteroidu, hlavne ak sa podáva dlhodobo vo vysokých dávkach. Denná dávka lieku Trimbow zodpovedá strednej dávke inhalačných kortikosteroidov; okrem toho je výskyt týchto účinkov oveľa menej pravdepodobný v porovnaní s perorálne podávanými kortikosteroidmi. K možným systémovým účinkom patria: Cushingov syndróm, cushingoidné príznaky, adrenálna supresia, spomalenie rastu, zníženie minerálnej hustoty kostí a zriedkavejšie sa môžu vyskytnúť rôzne účinky na psychiku alebo správanie vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresivity (najmä u detí). Preto je dôležité pacienta pravidelne kontrolovať.

U pacientov s aktívou alebo latentnou plúcnou tuberkulózou a u pacientov s plesňovou a vírusovou infekciou dýchacích ciest sa má liek Trimbow podávať opatrne.

Hypokaliémia

Pri liečbe beta2-agonistami môže dôjsť k potenciálne závažnej hypokaliémii. To má vplyv na vyzvolanie nežiaducích kardiovaskulárnych účinkov. U pacientov so závažným ochorením sa odporúča osobitná opatrnosť, pretože tento účinok môže byť zosilnený hypoxiou. Hypokaliémia sa môže tiež zosilniť súbežnou liečbou inými liekmi, ktoré môžu vyvolať hypokaliému, ako sú deriváty xantínu, steroidy a diuretiká (pozri časť 4.5).

Opatrnosť sa odporúča aj v prípade, že sa používa niekoľko úľavových bronchodilatancií. V takýchto situáciách sa odporúča sledovať hladiny draslíka v sére.

Hyperglykémia

Inhalácia formoterolu môže spôsobiť zvýšenie hladiny glukózy v krvi. Preto sa má počas liečby u pacientov s diabetom sledovať hladina glukózy v krvi podľa stanovených postupov.

Anticholinergný účinok

U pacientov s glaukom s úzkym uhlom, hyperpláziou prostaty alebo retenciou moču sa má glykopyrónium používať opatrne. Pacientov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch akútneho glaukomu s úzkym uhlom a o tom, aby v prípade výskytu týchto prejavov alebo príznakov ukončili liečbu a okamžite sa obrátili na svojho lekára.

Okrem toho sa kvôli anticholinergnému účinku glykopyrónia neodporúča dlhodobé súbežné podávanie s inými anticholinergnými liekmi (pozri časť 4.5).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, vrátane pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcich dialýzu, najmä ak sa spája so značným znížením telesnej hmotnosti, sa má liek Trimbow používať len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má sledovať možný výskyt nežiaducich reakcií.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má liek Trimbow používať len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má sledovať výskyt možných nežiaducich reakcií.

Prevencia orofaryngeálnych infekcií

Aby sa znížilo riziko orofaryngeálnej kandidózy, pacientov treba upozorniť, aby si po inhalácii predpísanej dávky vypláchli alebo vykloktali ústa vodou bez toho, aby ju prehltli, alebo si umyli zuby.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť katarakta, glaukom alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Obsah laktózy

Tento liek obsahuje laktózu.

Laktóza obsahuje malé množstvo mliečnych proteínov, ktoré môžu vyvoláť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Vzhľadom na to, že glykopyrónium sa vylučuje prevažne obličkami, k interakciám by mohlo dôjsť v prípade liekov ovplyvňujúcich mechanizmy renálneho vylučovania (pozri časť 5.2). Účinok inhibície transportu organických katiónov (s použitím cimetidínu ako skúšobného inhibítora transportérov OCT2 a MATE1) v obličkách preukázal vplyv na dispozíciu inhalovaného glykopyrónia v dôsledku súbežného podania cimetidínu a to malé zvýšenie celkovej systémovej expozície (AUC_{0-t}) pre glykopyrónium o 16 % a mierne zníženie obličkového klírensu o 20 %.

Beklometazón je menej závislý od metabolizmu CYP3A než niektoré iné kortikosteroidy a interakcie zvyčajne nie sú pravdepodobné; možnosť systémových účinkov pri súbežnom použití silných inhibítordov CYP3A (napr. ritonavír, kobicistát) sa však nemôže vylúčiť, a preto sa pri použití takýchto liekov odporúča obozretnosť a príslušné sledovanie.

Farmakodynamické interakcie

Interakcie síviviace s formoterolom

U pacientov užívajúcich inhalačný formoterol sa treba vyhnúť podávaniu nekardioselektívnych beta-blokátorov (vrátane očných kvapiek). Ak je ich podávanie nevyhnutné, účinok formoterolu sa zníži alebo zruší.

Súbežné podávanie iných beta-adrenergných liekov môže mať potenciálne aditívne účinky, preto ak sú súbežne s formoterolom predpísané aj iné beta-adrenergné lieky, je potrebná opatrnosť.

Pri súbežnej liečbe chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, antihistaminikami, inhibítormi monoaminoxidázy, tricyklickými antidepresívmi a fenotiazínm môže dôjsť k predĺženiu intervalu QT a zvýšeniu rizika vzniku ventrikulárnych arytmíí. Okrem toho L-dopa, L-tyroxín, oxytocín a alkohol môžu zhoršiť toleranciu srdca voči beta2-sympatomimetikám.

Súbežná liečba inhibítormi monoaminoxidázy vrátane liekov s podobnými vlastnosťami, ako je furazolidon a prokarbazín, môže vyvolať hypertenzné reakcie.

U pacientov, ktorým sa súbežne podáva anestézia halogénovými uhl'ovodíkmi, je zvýšené riziko vzniku arytmii.

Pri súbežnej liečbe s derivátkami xantínu, so steroidmi alebo s diuretikami sa môže zosilniť možný hypokaliemický účinok beta2-agonistov (pozri časť 4.4). Hypokaliémia môže u pacientov liečených digitalisovými glykozidmi zvýšiť predispozíciu ku vzniku arytmii.

Interakcie súvisiace s glykopyróniom

Dlhodobé súbežné podávanie lieku Trimbow s inými anticholinergnými liekmi sa neskúmalo, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je dostupné iba obmedzené množstvo údajov o použití lieku Trimbow u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). O glukokortikoidoch je známe, že majú účinky v skorej fáze tehotenstva, zatiaľ čo beta2-sympatomimetiká ako formoterol majú tokolytické účinky. Preto ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Trimbow počas gravidity a počas pôrodu.

Liek Trimbow sa má používať počas gravidity len v prípade, že očakávaný prínos pre pacientku prevyšuje potenciálne riziko pre plod. Dojčatá a novorodenci matiek, ktoré užívali vysoké dávky, sa majú sledovať pre možný výskyt adrenálnej supresie.

Dojčenie

O použití lieku Trimbow počas dojčenia u ľudí neexistujú žiadne relevantné klinické údaje.

Glukokortikoidy sa vylučujú do ľudského mlieka. Možno predpokladať, že beklometazónadipropionát a jeho metabolity sa tiež vylučujú do ľudského mlieka.

Nie je známe, či sa formoterol alebo glykopyrónium (vrátane jeho metabolítov) vylučujú do ľudského mlieka, ale boli zaznamenané v mlieku dojčiacich zvierat. Anticholinergiká ako glykopyrónium môžu potlačiť laktáciu.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom Trimbow sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

S liekom Trimbow neboli vykonané žiadne špecifické štúdie týkajúce sa bezpečnosti vo vzťahu k ľudskej plodnosti. Štúdie na zvieratách preukázali zhoršenie fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viest' vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Trimbow nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V 4-týždňovej štúdii bol bezpečnostný profil inhalačného prášku Trimbow podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému pre roztok v tlakovom obale Trimbow.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov s CHOCHP alebo astmou s liekom Trimbow roztok v tlakovom obale sú v uvedenom poradí: dysfónia (0,3 % a 1,5 %) a orálna kandidóza (0,8 % a 0,3 %), ktoré zvyčajne súvisia s inhalačnými kortikosteroidmi, svalové kŕče (0,4 % a 0,2 %), ktoré možno pripisať zložke dlhodobo pôsobiacich beta2-agonistov, a sucho v ústach (0,4 % a 0,5 %), ktoré je typickým anticholinergným účinkom. Podobne bolo sucho v ústach hlásené u 2 pacientov (0,6 %) používajúcich inhalačný prášok Trimbow. U astmatických pacientov majú nežiaduce reakcie tendenciu vyskytovať sa počas prvých 3 mesiacov po začatí liečby častejšie a pri dlhodobejšom používaní (po 6 mesiacoch liečby) frekvencia ich výskytu klesá.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s beklometazónidipropionátom/formoterolom/glykopyróniom, ktoré sa vyskytli počas klinických štúdií a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh, ako aj nežiaduce reakcie uvedené pre jednotlivé zložky uvedené na trh sú uvedené nižšie zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	pneumónia (u CHOCHP pacientov), faryngitída, orálna kandidóza, infekcia močových ciest ¹ , nazofaryngitída ¹	časté
	influenza ¹ , orálna plesňová infekcia, orofaryngeálna kandidóza, ezofageálna kandidóza, plesňová (oro)faryngitída, sinusitída ¹ , rinitída ¹ , gastroenteritída ¹ , vulvovaginálna kandidóza ¹	menej časté
	infekcia dolných dýchacích ciest (plesňová)	zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	granulocytopenia ¹ trombocytopenia ¹	menej časté veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	alergická dermatitída ¹	menej časté
	reakcie z precitlivenosti vrátane erytému, opuchu pier, tváre, očí a hltana	zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	adrenálna supresia ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia, hyperglykémia	menej časté
	znížená chuť do jedla	zriedkavé
Psychické poruchy	nepokoj ¹	menej časté
	psychomotorická hyperaktivita ¹ , poruchy spánku ¹ , úzkosť, depresia ¹ , agresivita ¹ , zmeny v správaní (najmä u detí) ¹	neznáme
	insomnia	zriedkavé
Poruchy nervového systému	bolest' hlavy	časté
	tremor, závrat, dysgeúzia ¹ , hypoestézia ¹	menej časté
	hypersomnia	zriedkavé
Poruchy oka	rozmazané videnie ¹ (pozri tiež časť 4.4)	neznáme
	glaukóm ¹ , katarakta ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy ucha a labiryntu	zápal Eustachovej trubice ¹	menej časté
Poruchy srdca a srdcovéj činnosti	fibrilácia predsiení, predĺženie intervalu QT na EKG, tachykardia, tachyarytmia ¹ , palpitácie	menej časté
	angina pectoris (stabilizovaná ¹ a nestabilizovaná), extrasystoly (ventrikulárne ¹ a supraventrikulárne), nodálny rytmus, sínusová bradykardia	zriedkavé

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy ciev	hyperémia ¹ , nával krvi ¹ , hypertenzia extravazácia krvi	menej časté zriedkavé
	dysfónia	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	astmatická kríza ¹ , kašel ¹ , produktívny kašel ¹ , podráždenie hrdla, epistaxia ¹ , faryngeálny erytém	menej časté
	paradoxný bronchospazmus ¹ , exacerbácia astmy, orofaryngeálna bolesť, faryngeálny zápal, sucho v hrdle	zriedkavé
	dyspnœ ¹	veľmi zriedkavé
	hnačka ¹ , sucho v ústach, dysfágia ¹ , nauzea, dyspepsia ¹ , pálenie pier ¹ , zubný kaz ¹ , (aftózna) stomatítida	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ¹ , urticária, pruritus, hyperhidroza ¹	menej časté
	angioedém ¹	zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče, myalgia, bolesť končatín ¹ , muskuloskeletálna bolesť hrudníka ¹	menej časté
	spomalenie rastu ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	dyzúria, retencia moču, nefritída ¹	zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavá ¹	menej časté
	astenia	zriedkavé
	periférny edém ¹	veľmi zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu ¹ , zvýšený počet trombocytov ¹ , zvýšená hladina voľných mastných kyselín ¹ , zvýšená hladina inzulínu v krvi ¹ , zvýšená hladina ketolátok v krvi ¹ , znížená hladina kortizolu ¹	menej časté
	zvýšený krvný tlak ¹ , znížený krvný tlak ¹	zriedkavé
	znížená hustota kostí ¹	veľmi zriedkavé

¹ Nežiaduce reakcie uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre aspoň jednu zo zložiek lieku, ktoré sa však nepozorovali ako nežiaduce reakcie pri klinickom vývoji lieku Trimbow.

V rámci pozorovaných nežiaducích reakcií sa nasledovne nežiaduce reakcie zvyčajne spájajú s nasledovnými zložkami:

Beklometazónadipropionát

Pneumónia, orálne plesňové infekcie, plesňová infekcia dolných dýchacích ciest, dysfónia, podráždenie hrdla, hyperglykémia, psychické poruchy, znížená hladina kortizolu, rozmazané videnie.

Formoterol

Hypokaliémia, hyperglykémia, tremor, palpitácie, svalové kŕče, predĺženie intervalu QT na EKG, zvýšený krvný tlak, znížený krvný tlak, fibrilácia predsiení, tachykardia, tachyarytmia, angina pectoris (stabilizovaná a nestabilizovaná), ventrikulárne extrasystoly, nodálny rytmus.

Glykopyrónium

Glaukom, fibrilácia predsiení, tachykardia, palpitácie, sucho v ústach, zubný kaz, dyzúria, retencia moču, infekcia močových ciest.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie liekom Trimbow môže vyvolať prejavy a príznaky v dôsledku farmakologických účinkov jednotlivých zložiek, vrátane prejavov a príznakov pozorovaných pri predávkovaní inými beta2-agonistmi alebo anticholinergikami a totožnými so známymi účinkami skupiny inhalačných kortikosteroidov (pozri časť 4.4). V prípade, že dôjde k predávkovaniu, pacientove príznaky sa majú podporne liečiť a podľa potreby náležite sledovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiaستماتیکا, sympathomimetika v kombinácii s anticholinergikami vrátane trojkombinácií s kortikosteroidmi, ATC kód: R03AL09.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Trimbow obsahuje beklometazónidipropionát, formoterol a glykopyrónium (BDP/FF/G) vo forme suchého prášku, ktorý počas inhalácie vytvára extra jemný aerosól s extra jemnými časticami so spoločnou depozíciou všetkých troch zložiek. Aerosólové častice lieku Trimbow sú v priemere oveľa menšie ako častice podávané prípravkami, ktoré nie sú označené ako extra jemné. V prípade beklometazónidipropionátu to má za následok silnejší účinok ako v prípade prípravkov s distribúciou častic, ktoré nie sú extra jemné (100 mikrogramov extra jemného beklometazónidipropionátu v lieku Trimbow klinicky zodpovedá 250 mikrogramom beklometazónidipropionátu v prípravku s časticami, ktoré nie sú extra jemné).

Beklometazónidipropionát

Beklometazónidipropionát podávaný inhalačne v odporúčaných dávkach má v plúcach glukokortikoidový protizápalový účinok. Glukokortikoidy sa používajú na potlačenie zápalu pri chronických zápalových ochoreniach dýchacích ciest. Ich účinok je sprostredkovany väzbou na glukokortikoidové receptory v cytoplazme, čo vedie k zvýšenej transkripcii génov kódujúcich pre protizápalové proteíny.

Formoterol

Formoterol je selektívny beta2-adrenergný agonista, ktorý u pacientov s reverzibilnou obstrukciou dýchacích ciest vyvoláva relaxáciu hladkých svalov priedušiek. Bronchodilatačný účinok nastupuje rýchlo, do 1 - 3 minút po inhalácii, a po podaní jednej dávky trvá 12 hodín.

Glykopyrónium

Glykopyrónium je dlhodobo pôsobiaci antagonistu muskarínových receptorov (anticholinergikum) s vysokou afinitou, používaný na inhaláciu ako bronchodilatačná liečba. Glykopyrónium pôsobí tak, že blokuje bronchokonstričný účinok acetylcholínu na bunky hladkého svalstva dýchacích ciest, čím rozširuje dýchacie cesty. Glykopyróniumbromid je antagonistu muskarínových receptorov s vysokou afinitou, pri ktorom bola preukázaná viac než 4-násobná selektivita pre ľudské receptory M3 v porovnaní s ľudskými receptormi M2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Inhalačný prášok Trimbow

Program vývoja inhalačného prášku Trimbow sa vykonával s BDP/FF/G 88/5/9 a zahŕňal jednu 4-týždňovú štúdiu porovnatelnosti (*non-inferiority*). Štúdia TRI-D bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito zastúpená (tzv. „*double-dummy*“), aktívne kontrolovaná, trojito prekrížená (tzv. „*cross-over*“) štúdia u pacientov so stabilnou, stredne závažnou až závažnou CHOPC. Porovnávali sa 3 liečebné obdobia, každé trvajúce 4 týždne, s liečbou inhalačným práškom BDP/FF/G, roztokom v tlakovom obale BDP/FF/G alebo roztokom v tlakovom obale s fixnou kombináciou dávok beklometazónidipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov, pričom každá sa

podávala ako 2 inhalácie dvakrát denne a liečebné obdobia boli oddelené 2-týždňovým tzv. *wash-out* obdobím. Koprímrne koncové ukazovatele účinnosti boli zmena hodnoty FEV₁ AUC_{0-12h} normalizovanej podľa času a zmena minimálnej hodnoty FEV₁ po 24 hodinách v 28. deň oproti východiskovým hodnotám.

Účinky na funkciu plúc

Randomizovaných bolo 366 pacientov. Porovnateľnosť inhalačného prášku BDP/FF/G s roztokom v tlakovom obale BDP/FF/G sa preukázala pre obo koprímrne koncové ukazovatele, s dolnou hranicou intervalu spoločlivosti upravených priemerných rozdielov spadajúcich nad hranicu porovnateľnosti -50 ml. Upravené priemerné rozdiely (95 % IS) boli -20 ml (-35, -6) pre hodnotu FEV₁ AUC_{0-12h}, a 3 ml (-15, 20) pre minimálnu hodnotu FEV₁ po 24 hodinách v 28. deň.

Inhalačný prášok aj roztok v tlakovom obale BDP/FF/G významne zlepšili hodnotu FEV₁ AUC_{0-12h} oproti roztoku v tlakovom obale s fixnou kombináciou dávok beklometazónidipropionátu a formoterolu o 85 ml (95 % IS: 70, 99) a 105 ml (95 % IS: 90, 120), v uvedenom poradí (pre obo p < 0,001).

Nádychový prietok

Na overenie schopnosti generovať dostatočný nádychový prietok cez inhalátor a jeho možného ovplyvnenia vekom pacienta, ochorením a závažnosťou ochorenia, a dosiahnutie aktivácie a inhalácie u pacientov, sa vykonala otvorená placebo štúdia. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo percento pacientov v každej vekovej skupine a skupine ochorenia, ktorí boli schopní aktivovať inhalátor. Na štúdiu sa zúčastnilo 89 pacientov vo vekovom rozsahu 5-84 rokov, vrátane pacientov so stredne závažnou a závažnou astmou (FEV₁ > 60 % a ≤ 60 % predpokladanej hodnoty, v uvedenom poradí) a pacientov so stredne ľažkou a ľažkou CHOCHP (FEV₁ ≥ 50% a < 50 % predpokladanej hodnoty, v uvedenom poradí). Všetci pacienti nezávisle od veku, ochorenia a závažnosti ochorenia boli schopní vygenerovať dostatočný nádychový prietok na aktivovanie inhalátora. V dodatočnej, otvorenej placebo štúdie boli pacienti s miernou až závažnou CHOCHP nezávisle od ich funkčných obmedzení schopní účinne aktivovať a používať inhalátor.

Roztok v tlakovom obale Trimbow

Program vývoja roztoku v tlakovom obale Trimbow pri CHOCHP sa vykonával s BDP/FF/G 87/5/9 a zahŕňal dve 52-týždňové štúdie s aktívnu kontrolou. Štúdia TRILOGY porovnávala BDP/FF/G s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov, dve inhalácie dvakrát denne (1 368 randomizovaných pacientov). Štúdia TRINITY porovnávala BDP/FF/G s tiotripiom 18 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne. Účinky boli okrem toho porovnávané s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov (čo zodpovedá podanej dávke 84,6/5,0 mikrogramu), dve inhalácie dvakrát denne, a tiotriopia 18 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne (2 691 randomizovaných pacientov). Štúdia TRIBUTE porovnávala BDP/FF/G s fixnou kombináciou indakaterolu/glykopyrónia 85/43 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne (1 532 randomizovaných pacientov).

Zniženie počtu exacerbácií CHOCHP

BDP/FF/G znížili mieru výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií v priebehu 52 týždňov o 23 % v porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu (miera výskytu: 0,41 oproti 0,53 prípadu na pacienta/rok, p = 0,005), o 20 % v porovnaní s tiotripiom (miera výskytu: 0,46 oproti 0,57 prípadu na pacienta/rok, p = 0,003) a o 15 % v porovnaní s fixnou kombináciou indakaterolu/glykopyrónia (miera výskytu: 0,50 oproti 0,59 prípadu na pacienta/rok, p = 0,043). Pri porovnávaní BDP/FF/G s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu/formoterolu s tiotripiom (miera výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií: 0,46 oproti 0,45 prípadu na pacienta/rok) neboli pozorované žiadne rozdiely.

Účinky na funkciu pľúc

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu, BDP/FF/G zlepšili hodnotu FEV₁ pred podaním dávky o 71 ml po 28 dňoch, o 81 ml po 26 týždňoch liečby a po 52 týždňoch liečby o 63 ml. V porovnaní s tiotrópiom BDP/FF/G zlepšili po 26 týždňoch liečby hodnotu FEV₁ pred podaním dávky o 51 ml a po 52 týždňoch liečby o 61 ml. Tieto zlepšenia boli štatisticky významné ($p < 0,001$). V porovnaní s fixnou kombináciou indakaterolu a glykopyrónia, BDP/FF/G zlepšili počas 52 týždňov liečby priemernú hodnotu FEV₁ pred podaním dávky o 22 ml ($p = 0,018$). Podobné zlepšenia, aj keď boli štatisticky nevýznamné, sa pozorovali v týždňoch 26 a 52. Pri porovnaní BDP/FF/G s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu/formoterolu s tiotrópiom neboli pozorované žiadne rozdiely (rozdiel 3 ml v hodnote FEV₁ pred podaním dávky po 52 týždňoch liečby).

Ovplyvnenie symptómov

Postavenie BDP/FF/G bolo štatisticky významnejšie v porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu, s tiotrópiom a s fixnou kombináciou indakaterolu a glykopyrónia, čo sa týka zlepšenia kvality života (hodnotenej pomocou respiračného dotazníka Saint George Respiratory Questionnaire, SGRQ – celkové skóre).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Trimbow vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s CHOCHP (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Trimbow – fixná kombinácia

Farmakokinetické vlastnosti beklometazónidipropionátu (a jeho aktívneho metabolitu beklometazón-17-monopropionátu), formoterolu a glykopyróniumbromidu boli skúmané vo farmakokinetickej štúdii vykonávanej u zdravých dobrovoľníkov, ktorá porovnávala inhalačný prášok Trimbow s formou roztoku v tlakovom obale, pričom v oboch prípadoch sa podávali beklometazónidipropionát, formoterólium-fumarát a glykopyróniumbromid v liekovej sile 100/6/12,5 µg/inhalácia (8 inhalácií zodpovedá celkovej dávke 800/48/100 µg). Relatívna celková systémová expozícia sa hodnotila bez požitia aktívneho uhlia pre liečivo absorbované z pľúc aj z gastrointestinálneho traktu, zatiaľ čo relatívna biologická dostupnosť v pľúcach sa skúmala s požitím aktívneho uhlia na vylúčenie absorpcie liečiva z gastrointestinálneho traktu.

Beklometazónidipropionát sa rýchlo absorboval s maximálnou plazmatickou koncentráciou 10 min po podaní dávky inhalačného prášku aj roztoku v tlakovom obale Trimbow. Podanie inhalačného prášku viedlo k zvýšenej celkovej systémovej expozícii (1,2-násobne pre C_{max} a 2,4-násobne pre AUC_{0-t}) a biologickej dostupnosti v pľúcach (1,3-násobne pre C_{max} a 2,5-násobne pre AUC_{0-t}) v porovnaní s roztokom v tlakovom obale. Beklometazón-17-monopropionát sa tvoril rýchlo s maximálnou plazmatickou koncentráciou približne 15-30 min po podaní lieku. Podanie inhalačného prášku viedlo k mierne nižšej celkovej systémovej expozícii v porovnaní s roztokom v tlakovom obale (-17 % pre C_{max} a -16 % pre AUC_{0-t}), zatiaľ čo biologická dostupnosť v pľúcach bola rovnaká pre AUC_{0-t}, ale mierne nižšia pre C_{max} (-13 %).

Formoterol sa rýchlo absorboval s maximálnou plazmatickou koncentráciou 10 min po podaní dávky inhalačného prášku aj roztoku v tlakovom obale. Podanie inhalačného prášku viedlo k zvýšenej celkovej systémovej expozícii (1,6-násobne pre C_{max} a 1,2-násobne pre AUC_{0-t}) a biologickej dostupnosti v pľúcach (1,8-násobne pre C_{max} a 1,9-násobne pre AUC_{0-t}) v porovnaní s roztokom v tlakovom obale.

Farmakokinetický profil glykopyróniumbromidu bol charakterizovaný rýchlosťou absorpcie s maximálnou plazmatickou koncentráciou 10 min po podaní dávky inhalačného prášku aj roztoku v tlakovom obale. Výsledná celková systémová expozícia pre inhalačný prášok zodpovedala roztoku v tlakovom obale, bola však 2,2-násobne vyššia pri hodnotení ako maximálna koncentrácia.

Biologická dostupnosť v pľúcach bola vyššia pre inhalačný prášok, s 2,9-násobným zvýšením hodnoty C_{max} a 1,2-násobným zvýšením hodnoty AUC_{0-t}.

Vplyv na poruchy funkcie obličiek

Systémová expozícia (AUC_{0-t}) beklometazónidipropionátu, jeho metabolitu beklometazón-17-monopropionátu a formoterolu nebola miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek ovplyvnená. V prípade glykopyrónia nebola systémová expozícia u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ovplyvnená. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie pod $30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) bolo však následkom značného zníženia množstva glykopyrónia vylúčeného močom (pričíne 90 % zníženie renálneho klírensu glykopyrónia) pozorované až 2,5-násobné zvýšenie celkovej systémovej expozície. Simulácie vykonané s farmakokinetickým modelom ukázali, že aj pri extrémnych hodnotách kovariátov (telesná hmotnosť nižšia ako 40 kg a sprievodná rýchlosť glomerulárnej filtrácie pod $27 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) zostáva expozícia liečivám lieku Trimbow približne v 2,5-násobnom rozsahu v porovnaní s expozíciou u typického pacienta so strednými hodnotami kovariátov.

Beklometazónidipropionát

Beklometazónidipropionát je prekurzor so slabou väzbovou afinitou ku glukokortikoidovým receptorom, ktorý sa hydrolyzuje prostredníctvom enzýmov esteráz na aktívny metabolit beklometazón-17-monopropionát, ktorý má v porovnaní s prekurzorom beklometazónidipropionátom silnejší lokálny protizápalový účinok.

Absorpcia, distribúcia a biotransformácia

Inhalačný beklometazónidipropionát sa rýchlo absorbuje cez plíūca. Pred absorpciou podlieha rozsiahlej premene na beklometazón-17-monopropionát prostredníctvom enzýmov esteráz, ktoré sa nachádzajú vo väčsine tkanív. Systémová dostupnosť aktívneho metabolitu pochádza z absorpcie plíūcam (36 %) a z gastrointestinálnej absorpcie prehltnutej dávky. Biologická dostupnosť prehltnutého beklometazónidipropionátu je zanedbateľná, avšak predsystémová premena na beklometazón-17-monopropionát vedie k absorpcii 41 % dávky vo forme aktívneho metabolitu. So zvyšujúcim sa inhalovanou dávkou sa približne lineárne zvyšuje aj systémová expozícia. Absolútная biologická dostupnosť po inhalácii je približne 2 % nominálnej dávky nezmeneného beklometazónidipropionátu a 62 % nominálnej dávky beklometazón-17-monopropionátu. Po intravenóznom podaní sa dispozícia beklometazónidipropionátu a jeho aktívneho metabolitu vyznačuje vysokým plazmatickým klírensom (150 a 120 l/h, v uvedenom poradí), malým distribučným objemom v rovnovážnom stave pre beklometazónidipropionát (20 l) a rozsiahlejšou distribúciou aktívneho metabolitu v tkanivách (424 l). Väzba na plazmatické proteíny je stredne vysoká.

Eliminácia

Hlavnou cestou eliminácie beklometazónidipropionátu je vylúčovanie stolicou, najmä vo forme polárnych metabolítov. Vylúčovanie beklometazónidipropionátu a jeho metabolítov obličkami je zanedbateľné. Konečný polčas eliminácie beklometazónidipropionátu je 0,5 hodiny a konečný polčas eliminácie beklometazón-17-monopropionátu je 2,7 hodiny.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Aj keď sa farmakokinetické vlastnosti beklometazónidipropionátu u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmali, keďže beklometazónidipropionát sa veľmi rýchlo metabolizuje prostredníctvom enzýmov esteráz prítomných v črevnej tekutine, sére, plíūcach a pečeni za vzniku polárnejších produktov – beklometazón-21-monopropionátu, beklometazón-17-monopropionátu a beklometazónu, neočakáva sa, že by porucha funkcie pečene zmenila farmakokinetické vlastnosti a bezpečnostný profil beklometazónidipropionátu.

Formoterol

Absorpcia a distribúcia

Po inhalácii sa formoterol absorbuje z plíūc a gastrointestinálneho traktu. Časť inhalovanej dávky, ktorá sa po podaní dávkovacím inhalátorom prehltnie, môže byť v rozmedzí 60 % až 90 %. Najmenej 65 % prehltnutého množstva sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje nezmenené liečivo do 0,5 až 1 hodiny po perorálnom podaní. Väzba

formoterolu na plazmatické proteíny je 61 – 64 %, pričom 34 % sa viaže na albumín. V rozsahu koncentrácií dosiahnutých pri liečebných dávkach nedošlo k žiadnemu nasýteniu väzieb. Polčas eliminácie po perorálnom podaní je 2 - 3 hodiny. Absorpcia formoterolu po inhalácii 12 až 96 mikrogramov formoterolu je lineárna.

Biotransformácia

Formoterol sa výrazne metabolizuje, a to hlavne cestou priamej konjugácie na fenolovej hydroxylovej skupine. Konjugát kyseliny glukorónovej je inaktívny. Druhou hlavnou cestou je O-demetylácia, po ktorej nasleduje konjugácia na fenolovej 2'-hydroxylovej skupine. Na O-demetyláciu formoterolu sa zúčastňujú izoenzýmy cytochrómu P450 - CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9. Pečeň sa zdá byť primárnym miestom metabolizmu. Formoterol neinhibuje enzýmy CYP450 pri terapeuticky relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Kumulatívne vylučovanie formoterolu močom po jednorazovej inhalácii z inhalátora so suchým práškom sa v rozsahu dávok 12 - 96 mikrogramov zvyšovalo lineárne. V priemere 8 % dávky sa vylúčilo ako nezmenený formoterol a 25 % ako celkový formoterol. Vychádzajúc z meraní plazmatických koncentrácií po inhalácii jednorazovej dávky 120 mikrogramov u 12 zdravých dobrovoľníkov bol priemerný konečný polčas eliminácie stanovený na 10 hodín. (R,R)-enantioméry predstavujú približne 40 % a (S,S)-enantioméry približne 60 % nezmeneného liečiva vylúčeného močom. Relatívny pomer oboch enantiomérov zostával v skúmanom rozsahu dávok konštantný a po opakovanom podávaní dávok sa nezistila žiadna relatívna kumulácia jedného enantioméra oproti druhému. Po perorálnom podaní (40 až 80 mikrogramov) zdravým dobrovoľníkom sa 6 % až 10 % dávky vylúčilo močom ako nezmenené liečivo a až 8 % dávky sa vylúčilo vo forme glukuronidu. Celkovo 67 % z perorálnej dávky formoterolu sa vylúčí močom (hlavne vo forme metabolitov) a zvyšok stolicou. Renálny klírens formoterolu je 150 ml/min.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Aj keď sa farmakokinetické vlastnosti formoterolu u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmali, keďže formoterol sa primárne vylučuje hepatálnym metabolizmom, u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene možno očakávať zvýšenú expozíciu.

Glykopyrónium

Absorpcia a distribúcia

Glykopyrónium má kvartérnu amónnu štruktúru, ktorá obmedzuje jeho prechod cez biologické membrány a spôsobuje pomalú, premenlivú a neúplnú gastrointestinálnu absorpciu. Po inhalácii glykopyrónia bola biologická dostupnosť v plúcach 10,5 % (s požitím aktívneho uhlia), zatiaľ čo absolútна biologická dostupnosť bola 12,8 % (bez požitia aktívneho uhlia), čo potvrzuje obmedzenú gastrointestinálnu absorpciu a svedčí o tom, že viac ako 80 % systémovej expozície glykopyróniu pochádza z absorpcie plúcami. Po opakovanej inhalácii dávok dvakrát denne v rozsahu od 12,5 do 50 mikrogramov pomocou tlakového dávkovacieho inhalátora u pacientov s CHOPCH, glykopyrónium vykazovalo lineárne farmakokinetické vlastnosti s malou systémovou akumuláciou v rovnovážnom stave (stredná miera akumulácie 2,2 - 2,5).

Zdanlivý distribučný objem (V_d) inhalovaného glykopyrónia bol v porovnaní s intravenóznou infúziou zvýšený (6 420 l oproti 323 l), čo odráža pomalšiu elimináciu po inhalácii.

Biotransformácia

Schéma metabolizmu glykopyrónia *in vitro* (mikrozómy pečene a hepatocyty ľudí, psov, potkanov, myší a králikov) bola podobná u všetkých druhov a hlavnou metabolickou reakciou je hydroxylácia na fenylových alebo cyklopentylových kruhoch. Zistilo sa, že CYP2D6 je jediným enzýmom zodpovedným za metabolizmus glykopyrónia.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie glykopyrónia u zdravých dobrovoľníkov bol v rovnovážnom stave približne 6 hodín po podaní intravenóznej injekcie, zatiaľ čo po inhalácii u pacientov s CHOPCH bol v rozmedzí 5 až 12 hodín. Po podaní jednorazovej intravenóznej injekcie glykopyrónia sa 40 % dávky

vylúčilo močom do 24 hodín. U pacientov s CHOCHP liečených opakovaným podávaním inhalovaného glykopyrónia dvakrát denne bola časť dávky vylúčená močom v rovnovážnom stave v rozmedzí 13,0 až 14,5 %. Priemerný renálny klírens bol v celom rozsahu testovaných dávok a po jednorazovej a opakovanej inhalácii podobný (rozsah 281 - 396 ml/min).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakologická bezpečnosť

V inhalačnej štúdii na telemetrický sledovaných psoch bol kardiovaskulárny systém hlavným cieľovým systémom akútnej účinkov lieku Trimbow (zvýšenie srdcovej frekvencie, zníženie krvného tlaku, pri vyšších dávkach zmeny na EKG). Tieto účinky sú pravdepodobne spojené hlavne s beta2-adrenergnou aktivitou formoterolu a antimuskarínovou aktivitou glykopyrónia. Nezistil sa žiadny dôkaz dodatočných aditívnych účinkov trojkombinácie v porovnaní s jednotlivými zložkami.

Toxicita po opakovanom podávaní

V inhalačných štúdiách po opakovanom podávaní lieku Trimbow potkanom a psom trvajúcich až 13 týždňov boli hlavné pozorované zmeny spojené s účinkami na imunitný systém (pravdepodobne kvôli systémovým kortikosteroidovým účinkom beklometazón-dipropionátu a jeho aktívneho metabolitu beklometazón-17-monopropionátu) a na kardiovaskulárny systém (pravdepodobne súvisiace s beta2-adrenergnou aktivitou formoterolu a antimuskarínovou aktivitou glykopyrónia). Toxikologický profil trojkombinácie odzrkadľoval toxikologický profil jednotlivých zložiek bez významného zvýšenia toxicity a bez neočakávaných náleزو.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Beklometazón-dipropionát/beklometazón-17-monopropionát sa považoval za zodpovedný za účinky reprodukčnej toxicity u potkanov, ako sú zníženie percenta oplodnenia, indexu plodnosti, parametrov skorého embryonálneho vývoja (implantačné straty), oneskorenie osifikácie a zvýšený výskyt viscerálnych variácií, zatiaľ čo tokolytické a antimuskarínové účinky prisudzované beta2-adrenergnnej aktivite formoterolu a antimuskarínovej aktivite glykopyrónia postihovali gravidné samice potkanov v neskorej fáze gravidity a/alebo skorej fáze laktácie, čo viedlo k úmrtiu mláďa.

Genotoxicita

Genotoxicita lieku Trimbow sa nevyhodnocovala, avšak pri konvenčných testovacích systémoch jeho jednotlivé aktívne zložky neprekazovali genotoxicickú aktivitu.

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity sa s liekom Trimbow neuskutočnili. V 104-týždňovej inhalačnej štúdii karcinogenity u potkanov a 26-týždňovej perorálnej štúdii karcinogenity u transgénnych myší Tg-rasH2 sa v prípade glykopyróniumbromidu neprekázal žiadny karcinogénny potenciál a publikované údaje týkajúce sa dlhodobých štúdií vykonané s beklometazón-dipropionátom a formoterólium-fumarátom u potkanov nenaznačujú klinicky významný karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy (môže obsahovať mliečne proteíny)
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

21 mesiacov

Po prvom otvorení vrecka sa musí liek použiť do 6 týždňov a uchovávať na suchom mieste.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Inhalátor uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z vrecka len tesne pred prvým použitím.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Inhalátor je biely inhalátor so sivým krytom náustku a počítadlom inhalácií. Pozostáva z puzdra tvoreného spodnou časťou s okienkom zobrazujúcim počet zostávajúcich dávok a zabudovaným krytom. Pri otvorení krytu, ktorý tiež poháňa mechanizmus počítania dávok, sa odkryje náustok, cez ktorý sa inhaluje liek.

Spodná časť a náustok sú vyrobené z akrylonitril-butadién-styrénu a kryt je vyrobený z polypropylénu. Inhalátor je zabalený v tepelne zatavenom vrecku z polyamidu/hliníka/polyetylénu (PA/Al/PE) alebo polyetyléntereftalátu/hliníka/polyetylénu (PET/Al/PE).

Veľkosti balenia:

Balenie 1 inhalátora obsahuje 120 inhalácií.

Multibalenie obsahujúce 240 inhalácií (2 inhalátory po 120 inhalácií).

Multibalenie obsahujúce 360 inhalácií (3 inhalátory po 120 inhalácií).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1208/010

EU/1/17/1208/011

EU/1/17/1208/012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júla 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobnejšie informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLnenIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Rakúsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viest' k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NA JEDNO BALENIE

1. NÁZOV LIEKU

Trimbow 87/5/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá podaná dávka obsahuje 87 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 100 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: bezvodý etanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný roztok v tlakovom obale

1 tlakový obal so **60 dávkami**

1 tlakový obal so **120 dávkami**

1 tlakový obal so **180 dávkami**

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Tlakový obal so 60 dávkami:

Po výdaji lieku:

Uchovávajte pri teplote do 25 °C maximálne 2 mesiace.

Tlakový obal so 120 a 180 dávkami:

Po výdaji lieku:

Uchovávajte pri teplote do 25 °C maximálne 4 mesiace.

Dátum výdaja lieku

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Pred výdajom lieku:

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Talianosko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1208/001

EU/1/17/1208/002

EU/1/17/1208/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trimbow 87/5/9 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (vrátane Blue Boxu)

1. NÁZOV LIEKU

Tribbow 87/5/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá podaná dávka obsahuje 87 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 100 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: bezvodý etanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný roztok v tlakovom obale

Multibalenie: **240 dávok** (2 tlakové obaly, každý so 120 dávkami).

Multibalenie: **360 dávok** (3 tlakové obaly, každý so 120 dávkami).

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĂADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po výdaji lieku:

Uchovávajte pri teplote do 25 °C maximálne 4 mesiace.

Dátum výdaja lieku

Uveďte dátum výdaja lieku aj na jednotlivé obaly.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Pred výdajom lieku:

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trimbow 87/5/9 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZOV LIEKU**

Trimbow 87/5/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá podaná dávka obsahuje 87 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 100 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: bezvodý etanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný roztok v tlakovom obale

1 tlakový obal so 120 dávkami.

Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po výdaji lieku:

Uchovávajte pri teplote do 25 °C maximálne 4 mesiace.

Dátum výdaja lieku**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trimbow 87/5/9 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAТОR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
HLINÍKOVÝ OBAL**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Trimbow 87/5/9 mikrogramov inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólum-fumarátu/glykopyrónium

Inhalačné použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

60 dávok
120 dávok
180 dávok

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
PLASTOVÝ DÁVKOVÁČ**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Trimbow 87/5/9 µg

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NA JEDNO BALENIE

1. NÁZOV LIEKU

Trimbow 172/5/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá podaná dávka obsahuje 172 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 200 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: bezvodý etanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný roztok v tlakovom obale

1 tlakový obal so **60 dávkami**

1 tlakový obal so **120 dávkami**

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Tlakový obal so 60 dávkami:

Po výdaji lieku:

Uchovávajte pri teplote do 25 °C maximálne 2 mesiace.

Tlakový obal so 120 dávkami:

Po výdaji lieku:

Uchovávajte pri teplote do 25 °C maximálne 3 mesiace.

Dátum výdaja lieku

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Pred výdajom lieku:

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Talianosko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1208/006

EU/1/17/1208/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trimbow 172/5/9 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (vrátane Blue Boxu)

1. NÁZOV LIEKU

Trimbow 172/5/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá podaná dávka obsahuje 172 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 200 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: bezvodý etanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný roztok v tlakovom obale

Multibalenie: **240 dávok** (2 tlakové obaly, každý so 120 dávkami).

Multibalenie: **360 dávok** (3 tlakové obaly, každý so 120 dávkami).

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Uvedťte dátum prvého použitia na jednotlivé obaly.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Pred výdajom a po výdaji lieku: Uchovávajte v chladničke.

Pred použitím vyberte jeden inhalátor na niekoľko minút z chladničky, aby sa roztok zohrial.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1208/008

EU/1/17/1208/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trimbow 172/5/9 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAТОR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZOV LIEKU**

Trimbow 172/5/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá podaná dávka obsahuje 172 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 200 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: bezvodý etanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný roztok v tlakovom obale

1 tlakový obal so 120 dávkami.

Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom použití:

Uchovávajte pri teplote do 25 °C maximálne 3 mesiace.

Dátum prvého použitia**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Pred použitím: Vyberte inhalátor na niekoľko minút z chladničky, aby sa roztok zohrial.**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Talianosko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1208/008

EU/1/17/1208/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trimbow 172/5/9 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
HLINÍKOVÝ OBAL**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Trimbow 172/5/9 mikrogramov inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólum-fumarátu/glykopyrónium

Inhalačné použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

60 dávok

120 dávok

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
PLASTOVÝ DÁVKOVAC**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Trimbow 172/5/9 µg

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NA JEDNO BALENIE**

1. NÁZOV LIEKU

Trimbow 88/5/9 mikrogramov, inhalačný prášok
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá podaná dávka obsahuje 88 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka obsahuje 100 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný prášok

1 inhalátor NEXThaler obsahuje **120 inhalácií**.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHL'ADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení vrecka sa musí liek použiť do 6 týždňov a uchovávať na suchom mieste.

Pre pacienta: napište dátum, kedy ste prvýkrát otvorili vrecko, a nalepte tento štítok na spodok inhalátora.

[Miesto na lepiaci štítok, uvádzajúci nasledujúci text:]

Trimbow 88/5/9 dátum otvorenia vrecka: .../.../...

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Inhalátor uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z vrecka len tesne pred prvým použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1208/010 (1 inhalátor obsahujúci 120 inhalácií)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trimbow 88/5/9 µg inhalačný prášok

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATULEKA MULTIBALENIA (vrátane Blue Boxu)

1. NÁZOV LIEKU

Trimbow 88/5/9 mikrogramov, inhalačný prášok
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá podaná dávka obsahuje 88 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka obsahuje 100 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný prášok

Multibalenie: **240 inhalácií** (2 inhalátory NEXThaler, každý obsahujúci 120 inhalácií).

Multibalenie: **360 inhalácií** (3 inhalátory NEXThaler, každý obsahujúci 120 inhalácií).

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení vrecka sa musí liek použiť do 6 týždňov a uchovávať na suchom mieste.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Inhalátor uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z vrecka len tesne pred prvým použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1208/011 (2 inhalátory, každý obsahujúci 120 inhalácií)
EU/1/17/1208/012 (3 inhalátory, každý obsahujúci 120 inhalácií)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trimbow 88/5/9 µg inhalačný prášok

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAТОR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAТОR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Trimbow 88/5/9 mikrogramov, inhalačný prášok
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá podaná dávka obsahuje 88 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka obsahuje 100 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný prášok

1 inhalátor NEXThaler obsahuje **120 inhalácií**.

Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení vrecka sa musí liek použiť do 6 týždňov a uchovávať na suchom mieste.

Pre pacienta: napište dátum, kedy ste prvýkrát otvorili vrecko, a nalepte tento štítok na spodok inhalátora.

[Miesto na lepiaci štítok, uvádzajúci nasledujúci text:]

Trimbow 88/5/9 dátum otvorenia vrecka: .../.../...

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Inhalátor uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z vrecka len tesne pred prvým použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/17/1208/011 (2 inhalátory, každý obsahujúci 120 inhalácií)
EU/1/17/1208/012 (3 inhalátory, každý obsahujúci 120 inhalácií)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trimbow 88/5/9 µg inhalačný prášok

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MEDZIOBALE
VRECKO**

1. NÁZOV LIEKU

Trimbow 88/5/9 mikrogramov, inhalačný prášok
beklometazónidipropionát/ dihydrát formoterólium-fumarátu/ glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Inhalačný prášok

1 inhalátor NEXThaler obsahujúci **120 inhalácií**.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení vrecka sa musí liek použiť do 6 týždňov a uchovávať na suchom mieste.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Inhalátor uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z vrecka len tesne pred prvým použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INHALÁTOR**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Trimbow 88/5/9 µg inhalačný prášok
beklometazónidipropionát/ dihydrát formoterólium-fumarátu/ glykopyrónium

Inhalačné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

120 inhalácií

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

**Trimbow 87 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium**

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékolvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkolvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Trimbow a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trimbow
3. Ako používať Trimbow
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trimbow
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Trimbow a na čo sa používa

Trimbow je liek na uľahčenie dýchania, ktorý obsahuje tri liečivá:

- beklometazónidipropionát,
- dihydrát formoterólium-fumarátu a
- glykopyrónium.

Beklometazónidipropionát patrí do skupiny liekov nazývaných kortikosteroidy, ktoré účinkujú na zníženie opuchu a podráždenia v pľúcach.

Formoterol a glykopyrónium sú lieky nazývané dlhodobo pôsobiace bronchodilatanciá. Rôznymi spôsobmi účinkujú na uvoľnenie svalov dýchacích ciest, čím pomáhajú rozšíriť dýchacie cesty a umožňujú ľahšie dýchanie.

Pravidelná liečba týmito troma liečivami pomáha pri úľave a prevencii príznakov, ako je dýchavičnosť, sипот a kašeľ u dospelých pacientov s obstrukčnou chorobou pľúc.

Trimbow sa používa na pravidelnú liečbu

- chronickej obstrukčnej choroby pľúc (CHOPC) u dospelých,
- astmy u dospelých.

Trimbow môže znížiť exacerbácie (akútne vzplanutia) príznakov CHOPC a astmy.

CHOPC je závažné dlhodobé ochorenie, pri ktorom dochádza k zužovaniu dýchacích ciest a k poškodeniu vzduchových mechúrikov v pľúcach, čo viedie k ťažkostiam s dýchaním.

Astma je závažné dlhodobé ochorenie, pri ktorom vo svaloch obklopujúcich dýchacie cesty dochádza k zvýšenému napätiu (bronchokonstriktion) a v prieduškách k opuchu a podráždeniu (zápal). Príznaky prichádzajú a odchádzajú a zahrňajú dýchavičnosť, sипот, tlak na hrudi a kašeľ.

Trimbow používajte každý deň, nie len vtedy, keď máte problémy s dýchaním alebo iné príznaky astmy. Tým sa zaistí, že astma bude riadne pod kontrolou. Nepoužívajte tento liek na úľavu od náhleho záchvatu dýchavičnosti alebo sипotu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trimbow

Nepoužívajte Trimbow

Ak ste alergický na beklometazónadipropionát, dihydrát formoterólium-fumarátu a/alebo glykopyrónium alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Liek Trimbow sa používa ako udržiavacia liečba pri obstrukčnej chorobe plúc. Nepoužívajte tento liek na liečbu náhleho záchvatu dýchavičnosti alebo sипоту.

Ak sa dýchanie zhorší

Ak sa hned' po inhalácii lieku začne dýchavičnosť alebo sипот (dýchanie s počutelným pískaním) zhoršovať, okamžite prestaňte používať liek Trimbow a použite rýchlo pôsobiaci „úľavový“ inhalátor. Ihned' sa obráťte na svojho lekára. Lekár posúdi vaše príznaky a v prípade potreby vám nasadí inú liečbu.

Pozri tiež časť 4, „Možné vedľajšie účinky“.

Ak sa choroba plúc zhorší

Ak sa vaše príznaky zhoršia alebo je ich ľahšie ovládať (napr. ak používate samostatný „úľavový“ inhalátor častejšie) alebo ak „úľavový“ inhalátor nezlepší vaše príznaky, okamžite navštívte svojho lekára. Vaša choroba plúc sa môže zhoršovať a váš lekár vám možno bude musieť predpísaať inú liečbu.

Predtým, ako začnete používať Trimbow, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte problémy so srdcom, ako je angina pectoris (bolest' srdca, bolest' na hrudníku), nedávno prekonaný infarkt (infarkt myokardu), zlyhanie srdca, zúženie srdcových tepien (ischemická choroba srdca), ochorenie srdcových chlopní prípadne iné abnormality srdca, alebo ak máte ochorenie známe ako hypertrofická obstrukčná kardiomyopatia (tiež známa ako HOCM, stav, pri ktorom je srdcový sval abnormálny).
- ak máte poruchy srdcového rytmu, ako je nepravidelná srdcová frekvencia, rýchly pulz alebo búšenie srdca, alebo ak ste boli upozornení, že máte abnormálny záznam srdcovej činnosti (EKG).
- ak máte zúženie tepien (známe tiež ako artérioskleróza), ak máte vysoký krvný tlak alebo ak máte aneuryzmu (abnormálne vydutie steny cievky).
- ak máte zvýšenú činnosť štítnej žľazy.
- ak máte nízku hladinu draslíka v krvi (hypokaliémia). Trimbow v kombinácii s niektorými inými liekmi na plúca alebo liekmi, ako sú diuretiká (lieky, ktoré zbavujú telo vody používané na liečbu srdcových ochorení alebo vysokého krvného tlaku), môže spôsobiť výrazný pokles hladiny draslíka v krvi. Lekár vám preto možno bude chcieť z času na čas zmerať hladinu draslíka v krvi.
- ak máte akékoľvek ochorenie pečene alebo obličeiek.
- ak máte cukrovku. Vysoké dávky formoterolu môžu zvýšiť hladinu glukózy v krvi, a preto keď začnete používať tento liek, a z času na čas počas liečby, budete možno na kontrolu hladiny cukru v krvi potrebovať dodatočné krvné testy.

- ak máte nádor nadobličiek (známy ako feochromocytóm).
- ak máte podstúpiť anestéziu. V závislosti od typu anestetika môže byť potrebné, aby ste aspoň 12 hodín pred anestéziou prestali používať liek Trimbow.
- ak sa liečite alebo ste sa liečili na tuberkulózu (TBC), alebo ak máte infekciu hrudníka.
- ak máte problém s očami nazývaný glaukom s úzkym uhlom.
- ak máte problémy s močením.
- ak máte infekciu úst alebo hrdla.

Ak sa vás niektorý z vyššie uvedených stavov týka, pred použitím lieku Trimbow o tom vždy povedzte svojmu lekárovi.

Ak máte alebo ste mali nejaké zdravotné problémy alebo alergie, alebo ak si nie ste istý, či môžete použiť Trimbow, pred použitím inhalátora sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak už používate Trimbow

Ak dlhodobo používate Trimbow alebo vysoké dávky iných inhalačných kortikosteroidov a dostanete sa do stresovej situácie (napr. pri prevoze do nemocnice po nehode, pri závažnom zranení alebo pred operáciou), budete možno potrebovať viac týchto liekov. V takej situácii vám lekár možno bude musieť zvýšiť dávku kortikosteroidov, aby ste zvládli stres, a predpíše vám ich vo forme tablet alebo injekcií.

Obráťte sa na svojho lekára v prípade, ak sa u vás objaví rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia.

Deti a dospevajúci

Nedávajte tento liek deťom a dospevajúcim vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Trimbow

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa lieky podobné lieku Trimbow používané na vašu chorobu pl'úc.

Niektoré lieky môžu zvýšiť účinky lieku Trimbow a lekár vás možno bude musieť pozorne sledovať, ak užívate tieto lieky (vrátane niektorých liekov na HIV: ritonavir, kobicistát).

Tento liek nepoužívajte s beta-blokátormi (používanými na liečbu niektorých srdcových problémov, ako je srdcová angína, alebo na zníženie krvného tlaku) okrem prípadu, že vám lekár vybral beta-blokátor, ktorý neovplyvňuje dýchanie. Beta-blokátory (vrátane beta-blokátorových očných kvapiek) môžu znížiť účinky formoterolu alebo úplne zabrániť účinkom formoterolu. Použitie iných beta2-agonistov (ktoré pôsobia rovnako ako formoterol) môže na druhej strane zvýšiť účinky formoterolu.

Používanie lieku Trimbow spolu s:

- liekmi na liečbu
 - portíc srdcového rytmu (chinidín, dizopyramid, prokaínamid),
 - alergických reakcií (antihistaminiká),
 - príznakov depresie alebo duševných porúch, ako sú inhibítory monoaminooxidázy (napríklad fenelzín a izokarboxazid), tricyklické antidepresíva (napríklad amitriptylín a imipramín), fenotiazíny,
- môže spôsobiť zmeny na EKG (elektrokardiogram, záznam činnosti srdca). Môžu tiež zvýšiť riziko porúch srdcového rytmu (komorové arytmie).

- liekmi na liečbu Parkinsonovej choroby (levodopa), na liečbu nedostatočnej činnosti štítnej žľazy (levotyroxín), liekmi obsahujúcimi oxytocín (ktorý spôsobuje kontrakcie maternice) a s alkoholom môže zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov formoterolu na srdce.
- inhibítormi monoaminoxidázy (MAOI) vrátane liekov s podobnými vlastnosťami, ako je furazolidon a prokarbazín, ktoré sa používajú na liečbu duševných porúch, môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku.
- liekmi na liečbu srdcových chorôb (digoxín) môže spôsobiť pokles hladiny draslíka v krvi. To môže zvýšiť pravdepodobnosť poruchy srdcového rytmu.
- inými liekmi používanými na liečbu obstrukčnej choroby plúc (teofylín, aminofylín alebo kortikosteroidy) a diuretikami môže tiež spôsobiť pokles hladiny draslíka.
- niektorými anestetikami môže zvýšiť riziko vzniku poruchy srdcového rytmu.
- disulfiramom, liekom používaným pri liečbe ľudí trpiacich alkoholizmom (problémy s alkoholom) alebo metronidazolom, antibiotikom na liečbu infekcie v organizme, môže v dôsledku malého množstva alkoholu v lieku Trimbow spôsobiť vedľajšie účinky (napr. nevoľnosť, vracanie, bolest' brucha).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčite, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotniť, porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Liek Trimbow by ste mali používať počas tehotenstva len v prípade, že vám to poradil váš lekár. Odporuča sa vyhýbať sa používaniu lieku Trimbow počas pôrodu kvôli inhibičným účinkom formoterolu na kontrakcie maternice.

Liek Trimbow nepoužívajte počas dojčenia. Vy spolu s vašim lekárom musíte rozhodnúť, či máte ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Trimbow, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že liek Trimbow ovplyvní vašu schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje.

Trimbow obsahuje etanol

Trimbow obsahuje 8,856 mg etanolu (alkoholu) v každom vstreku, čo zodpovedá 17,712 mg na dávku pozostávajúcu z dvoch vstrekov. Množstvo v dvoch dávkach tohto lieku zodpovedá menej ako 1 ml vína alebo piva. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

3. Ako používať Trimbow

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporučanou dávkou sú dva vdychy ráno a dva vdychy večer.

Nepoužívajte viac lieku, ako vám povedal váš lekár.

Používajte Trimbow každý deň, aj vtedy, keď vás netrápi astma.

Nepoužívajte tento liek na úľavu od náhleho záchvatu dýchavičnosti alebo sипоту.

Ak máte pocit, že liek nie je veľmi účinný, porad'te sa so svojím lekárom.

Ak ste predtým používali iný inhalátor s obsahom beklometazónidpropionátu, porad'te sa s lekárom, pretože účinná dávka beklometazónidpropionátu na liečbu obstrukčnej choroby plúc môže byť v lieku Trimbow nižšia ako v niektorých iných inhalátoroch.

Spôsob podávania

Trimbow je na inhalačné použitie.

Liek inhalujete ústami, tým sa liek dostane priamo do pľúc.

Tento liek je obsiahnutý v tlakovom obale v plastovom inhalátore s náustkom.

Trimbow je dostupný v troch veľkostíach balenia:

- obal obsahujúci 60 dávok,
- obal obsahujúci 120 dávok,
- obal obsahujúci 180 dávok.

Ak vám predpisali balenie poskytujúce 60 dávok alebo 120 dávok

Na zadnej strane inhalátora je počítadlo, ktoré uvádza počet zostávajúcich dávok. Vždy, keď stlačíte tlakový obal, vystrekne sa dávka lieku a počítadlo odpočíta jednu dávku. Dávajte pozor, aby vám inhalátor nespadol, pretože to môže spôsobiť, že počítadlo odpočíta dávku.

Ak vám predpisali balenie poskytujúce 180 dávok

Na zadnej strane inhalátora je indikátor, ktorý uvádza počet zostávajúcich dávok. Vždy, keď stlačíte tlakový obal, vystrekne sa dávka lieku a indikátor dávok sa pootočí. Počet zostávajúcich dávok sa znázorní v intervaloch po 20. Dávajte pozor, aby vám inhalátor nespadol, pretože to môže spôsobiť, že indikátor dávok odpočíta dávku.

Testovanie inhalátora

Pred prvým použitím inhalátora je potrebné inhalátor otestovať nasledujúcim spôsobom, aby ste sa presvedčili, že správne funguje:

1. V závislosti od veľkosti balenia, ktoré vám bolo predpísané, skontrolujte, či počítadlo dávok ukazuje „61“ alebo „121“ a či indikátor dávok ukazuje „180“.
2. Odstraňte z náustka ochranný kryt.
3. Držte inhalátor vo zvislej polohe s náustkom smerom nadol.
4. Nasmerujte náustok od seba a pevne stlačte tlakový obal, aby z neho vystrekla jedna dávka.
5. Skontrolujte počítadlo dávok alebo indikátor dávok. Ak svoj inhalátor testujete po prvýkrát, počítadlo má ukazovať:

60

- pri používaní balenia poskytujúceho 60 dávok



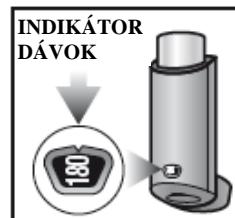
120

- pri používaní balenia poskytujúceho 120 dávok



180

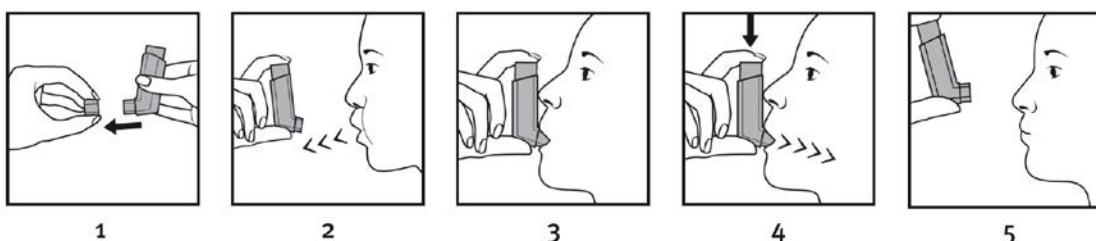
- pri používaní balenia poskytujúceho 180 dávok



Ako používať inhalátor

Pri inhalácii stojte alebo sedzte.

DÔLEŽITÉ UPOZORNENIE: Kroky 2 až 5 nevykonávajte príliš rýchlo.



1. Odstráňte z náustka ochranný kryt a skontrolujte, či je náustok čistý, bez prachu a nečistôt.
2. Čo najpomalšie a čo najviac zhlboka vydýchnite, tak, aby ste vydýchli všetok vzduch z pľúc.
3. Držte inhalátor vo vzpriamenej polohe tak, aby bol náustok dole a vložte si náustok medzi zuby bez toho, aby ste doň zahryzli. Potom náustok zovrite perami a držte pod ním vystrety jazyk.
4. Pomaly a zhlboka sa ústami nadychujte, aby sa vám naplnili pľúca vzduchom (má to trvať približne 4 - 5 sekúnd). Hned' ako sa začnete nadychovať, stlačte pevne vrch tlakového obalu a uvoľnite dávku.
5. Čo najdlhšie zadržte dych a nakoniec vyberte inhalátor z úst a pomaly vydýchnite. Nevydychujte do inhalátora.
6. Skontrolujte, či sa počítadlo dávok (60/120 dávok) posunulo o jednu dávku dole alebo, že sa indikátor dávok (180 dávok) pootočil.

Ak potrebujete druhú dávku, držte inhalátor vo vzpriamenej polohe asi pol minúty a potom zopakujte kroky 2 - 5.

Ak uvidíte z vrchu inhalátora alebo zo strán vašich úst vychádzať „hmlu“, znamená to, že Trimbow sa nedostane do pľúc tak, ako by sa mal. Užite ďalšiu dávku, pričom postupujte znova podľa pokynov počnúc krokom 2.

Po použití vráťte ochranný kryt späť.

Aby sa zabránilo plesňovej infekcii v ústach a hrdle, po každom použití inhalátora si vypláchnite alebo vykloktajte ústa vodou, bez toho, aby ste ju prehltili, alebo si po každom použití inhalátora umyte zuby.

Kedy je potrebný nový inhalátor

Inhalátor sa má vymeniť, keď sa na počítadle alebo indikátore zobrazí číslo 20. Prestaňte používať inhalátor, keď sa na počítadle alebo indikátore zobrazí číslo 0, pretože liek, ktorý zostal v inhalátore, nemusí stačiť na podanie celej dávky.

Ak máte slabé zovretie rúk, možno bude jednoduchšie držať inhalátor oboma rukami: Uchopte hornú časť inhalátora oboma ukazovákmami a jeho dolnú časť oboma palcami.

Ak je pre vás ťažké používať inhalátor, kým sa začíname nadychovať, môžete použiť ako pomôcku nadstavec AeroChamber Plus. Opýtajte sa na túto pomôcku svojho lekára alebo lekárnika. Je dôležité, aby ste si pozorne prečítali písomnú informáciu dodanú s nadstavcom AeroChamber Plus a aby ste postupovali presne podľa pokynov na používanie nadstavca AeroChamber Plus a jeho čistenie.

Čistenie inhalátora Trimbow

Inhalátor sa má čistiť raz týždenne.

1. Nevyberajte tlakový obal z inhalátora a na čistenie inhalátora nepoužívajte vodu ani iné kvapaliny.
2. Odstráňte z náustka ochranný kryt a to tak, že ho stiahnete z inhalátora.
3. Čistou suchou handričkou alebo papierovou vreckovkou utrite vnútornú aj vonkajšiu časť náustka a inhalátor.
4. Nasadťte znova kryt náustka.

Ak použijete viac lieku Trimbow, ako máte

Je dôležité, aby ste svoju dávku užívali podľa pokynov lekára. Neprekračujte predpísanú dávku bez konzultácie s lekárom.

Ak použijete viac lieku Trimbow, ako máte, môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky uvedené v časti 4. Povedzte svojmu lekárovi, ak ste použili viac lieku Trimbow, ako ste mali a či sa u vás vyskytli niektoré z týchto príznakov. Lekár možno bude chcieť vykonat' určité krvné testy.

Ak zabudnete použiť Trimbow

Použíte ho, hned' ako si na to spomeniete. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, neužívajte vynechanú dávku, ale len ďalšiu dávku v správnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku.

Ak prestanete používať Trimbow

Trimbow je dôležité používať každý deň. Neprestávajte používať Trimbow a neznižujte dávku, aj keď sa cítite lepšie alebo nemáte žiadne príznaky. Ak to chcete urobiť, obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Hned' po použití lieku Trimbow existuje riziko zhoršenia dýchavičnosti a sipotu známe ako paradoxný bronchospazmus (môže postihovať až 1 z 1 000 ľudí). Ak k nemu dôjde, prestaňte používať Trimbow a ihneď použite rýchlo pôsobiaci „úľavový“ inhalátor na liečbu dýchavičnosti a sipotu. Ihned' sa obráťte na svojho lekára.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi:

- ak sa u vás objavia alergické reakcie, ako sú kožné alergie, žihľavka, svrbenie kože, kožná vyrážka (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí), začervenanie kože, opuch kože a slizníc, najmä očí, tváre, pier a hrdla (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí),
- ak sa u vás objaví bolest' očí alebo nepríjemný pocit v očiach, dočasné rozmazané videnie, vizuálne svätožiary alebo farebné videnie spojené s červenými očami. Môžu to byť prejavy akútneho záchvatu glaukomu s úzkym uhlom (môžu postihovať až 1 z 10 000 ľudí).

Povedzte svojmu lekárovi, ak počas používania lieku Trimbow máte niektoré z nasledujúcich príznakov, pretože môže ísť o príznaky plúcnej infekcie (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí):

- horúčka alebo zimnica,
- zvýšená tvorba hlienu, zmena farby hlienu,
- zvýšený kašeľ alebo väčšie ťažkosti s dýchaním.

Možné vedľajšie účinky sú uvedené nižšie podľa frekvencie ich výskytu.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- bolest' hrdla,
- výtok z nosa alebo upchatý nos, kýchanie,
- plesňové infekcie úst. Vypláchnutie alebo vykloktanie úst vodou a umytie zubov bezprostredne po inhalácii môže pomôcť predísť týmto vedľajším účinkom.
- zachŕpnutie,
- bolest' hlavy,
- infekcia močových ciest.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• chrípka,• zápal dutín,• svrbenie nosa, výtok z nosa alebo upchatý nos,• plesňové infekcie hrdla alebo pažeráka,• plesňové infekcie pošvy,• nepokoj,• triaška,• závrat,• neobvyklé alebo znížené vnímanie chuti,• necitlivosť,• zápal ucha, | <ul style="list-style-type: none">• podráždenie hrdla,• krvácanie z nosa,• sčervenenie hltana,• sucho v ústach,• hnačka,• ťažkosti s prehĺtaním,• nevoľnosť,• podráždený žalúdok,• žalúdočná nevoľnosť po jedle,• pocit pálenia pier,• zubný kaz,• kožná vyrážka, žihľavka, svrbenie kože, |
|--|---|

- nepravidelný srdcový tep,
- zmeny na EKG (záznam činnosti srdca),
- nezvyčajne rýchly srdcový tep a poruchy srdcového rytmu,
- palpitácie (pocit neobvyklého búšenia srdca),
- sčervenenie tváre,
- zvýšený prietok krvi do niektorých tkanív v tele,
- astmatický záchvat,
- kašeľ a produktívny kašeľ,
- zápal ústnej sliznice s vredmi alebo bez vredov,
- zvýšené potenie,
- svalové kŕče a bolest' v svaloch,
- bolest' v rukách alebo nohách,
- bolest' v svaloch, kostiach alebo kĺboch hrudníka,
- únava,
- zvýšenie krvného tlaku,
- pokles hladiny niektorých zložiek krvi: určitého typu bielych krviniek nazývaných granulocyty, draslíka alebo kortizolu,
- zvýšenie hladiny niektorých zložiek krvi: glukózy, C-reaktívneho proteínu, počtu krvných doštíčiek, inzulínu, voľných mastných kyselín alebo ketónov.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

- plesňové infekcie hrudníka,
- znížená chuť do jedla,
- poruchy spánku (príliš krátky alebo príliš dlhý spánok),
- pálčivá bolest' v hrudníku,
- pocit vynechaného úderu srdca alebo nadpočetného úderu srdca, neobvykle pomalý tep,
- zhoršenie astmy.

- vytekanie krvi z cievky do okolitých tkanív,
- zníženie krvného tlaku,
- slabosť,
- bolest' v zadnej časti úst a hrdla,
- zápal hltana,
- sucho v hrdle,
- bolestivé a časté močenie,
- ťažkosti a bolest' pri močení,
- zápal obličiek.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 ľudí)

- nízky počet typu krviniek nazývaných krvné doštíčky,
- pocit dýchavičnosti alebo namáhavého dýchania,
- opuch rúk a nôh,
- spomalenie rastu u detí a dospevajúcich.

Neznáme (časť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- rozmazané videnie.

Dlhodobé používanie vysokých dávok inhalačných kortikosteroidov môže vo veľmi zriedkavých prípadoch spôsobiť účinky na celé telo:

- problémy s fungovaním nadobličiek (adrenálna supresia),
- zníženie hustoty kostných minerálov (rednutie kostí),
- zákal očnej šošovky (šedý zákal, katarakta).

Trimbow neobsahuje vysokú dávku inhalačného kortikosteroitu, ale lekár vám možno bude chcieť z času na čas zmerať hladinu kortizolu v krvi.

Nasledujúce vedľajšie účinky sa tiež môžu vyskytnúť pri dlhodobom podávaní vysokých dávok inhalačných kortikosteroidov, ale frekvencia ich výskytu nie je v súčasnosti známa (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- depresia,
- pocit strachu, nervozity, nadmerného vzrušenia alebo podráždenosti.

Tieto príhody sú pravdepodobnejšie u detí.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Trimbow

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neuchovávajte v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Pred výdajom lieku:

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Po výdaji lieku (prijatí tohto lieku od lekárnika):

Tlakový obal so 60 dávkami:	Uchovávajte inhalátor pri teplote do 25 °C maximálne 2 mesiace.
-----------------------------	---

Tlakový obal so 120 (z jedného balenia alebo multibalenia) a 180 dávkami:	Uchovávajte inhalátor pri teplote do 25 °C maximálne 4 mesiace.
---	---

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Trimbow obsahuje

Liečivá sú: beklometazónidipropionát, dihydrát formoterólium-fumarátu a glykopyrónium.

Každá podaná dávka (dávka uvoľnená cez náustok) obsahuje 87 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia (ako 11 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 100 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia (ako 12,5 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Ďalšie zložky sú: bezvodý etanol (pozri časť 2), kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.

Ako vyzerá Trimbow a obsah balenia

Trimbow je inhalačný roztok v tlakovom obale.

Trimbow sa dodáva v tlakovom obale (poťahovanom hliníkom) s dávkovacím ventilom. Tlakový obal je vložený do plastového inhalátora. Ten má vstavaný náustok opatrený plastovým ochranným krytom a bud' počítadlo dávok (obaly so 60 a 120 dávkami), alebo indikátor dávok (obaly so 180 dávkami).

Každé balenie obsahuje jeden tlakový obal poskytujúci bud' 60 dávok, 120 dávok, alebo 180 dávok. Okrem toho sú k dispozícii multibalenia obsahujúce bud' 240 dávok (2 tlakové obaly, každý so 120 dávkami), alebo 360 dávok (3 tlakové obaly, každý so 120 dávkami).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Chiesi SAS

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Tel.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 50164 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

**Trimbow 172 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium**

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékol'vek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkol'vek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Trimbow a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trimbow
3. Ako používať Trimbow
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trimbow
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Trimbow a na čo sa používa

Trimbow je liek na uľahčenie dýchania, ktorý obsahuje tri liečivá:

- beklometazónidipropionát,
- dihydrát formoterólium-fumarátu a
- glykopyrónium.

Beklometazónidipropionát patrí do skupiny liekov nazývaných kortikosteroidy, ktoré účinkujú na zníženie opuchu a podráždenia v pľúcach.

Formoterol a glykopyrónium sú lieky nazývané dlhodobo pôsobiace bronchodilatanciá. Rôznymi spôsobmi účinkujú na uvoľnenie svalov dýchacích ciest, čím pomáhajú rozšíriť dýchacie cesty a umožňujú ľahšie dýchanie.

Pravidelná liečba týmito troma liečivami pomáha pri úľave a prevencii príznakov, ako je dýchavičnosť, sипот a kašeľ u dospelých pacientov s obstrukčnou chorobou pľúc.

Trimbow sa používa na pravidelnú liečbu astmy u dospelých.

Trimbow môže znížiť exacerbácie (akútne vzplanutia) príznakov astmy. Astma je závažné dlhodobé ochorenie, pri ktorom vo svaloch obklopujúcich dýchacie cesty dochádza k napätiu (bronchokonstriktion) a v prieduškách k opuchu a podráždeniu (zápal). Príznaky prichádzajú a odchádzajú a zahŕňajú dýchavičnosť, sипот, tlak na hrudi a kašeľ.

Trimbow používajte každý deň, nie len vtedy, keď máte problémy s dýchaním alebo iné príznaky astmy. Tým sa zaistí, že astma bude riadne pod kontrolou. Nepoužívajte tento liek na úľavu od náhleho záchvatu dýchavičnosti alebo sипotu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trimbow

Nepoužívajte Trimbow

Ak ste alergický na beklometazónidipropionát, dihydrát formoterólium-fumarátu a/alebo glykopyrónium alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Liek Trimbow sa používa ako udržiavacia liečba pri obstrukčnej chorobe plúc. Nepoužívajte tento liek na liečbu náhleho záchvatu dýchavičnosti alebo sипоту.

Ak sa dýchanie zhorší

Ak sa hned' po inhalácii lieku začne dýchavičnosť alebo sипот (dýchanie s počuteľným pískaním) zhoršovať, okamžite prestaňte používať liek Trimbow a použite rýchlo pôsobiaci „úľavový“ inhalátor. Ihned' sa obráťte na svojho lekára. Lekár posúdi vaše príznaky a v prípade potreby vám nasadí inú liečbu.

Pozri tiež časť 4, „Možné vedľajšie účinky“.

Ak sa choroba plúc zhorší

Ak sa vaše príznaky zhoršia alebo je ich ľahšie ovládať (napr. ak používate samostatný „úľavový“ inhalátor častejšie) alebo ak „úľavový“ inhalátor nezlepší vaše príznaky, okamžite navštívte svojho lekára. Vaša choroba plúc sa môže zhoršovať a váš lekár vám možno bude musieť predpísat inú liečbu.

Predtým, ako začnete používať Trimbow, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte problémy so srdcom, ako je angina pectoris (bolest' srdca, bolest' na hrudníku), nedávno prekonaný infarkt (infarkt myokardu), zlyhanie srdca, zúženie srdcových tepien (ischemická choroba srdca), ochorenie srdcových chlopní prípadne iné abnormality srdca, alebo ak máte ochorenie známe ako hypertrofická obstrukčná kardiomyopatia (tiež známa ako HOCM, stav, pri ktorom je srdcový sval abnormálny).
- ak máte poruchy srdcového rytmu, ako je nepravidelná srdcová frekvencia, rýchly pulz alebo búšenie srdca, alebo ak ste boli upozornení, že máte abnormálny záznam srdcovej činnosti (EKG).
- ak máte zúženie tepien (známe tiež ako artérioskleróza), ak máte vysoký krvný tlak alebo ak máte aneurizmu (abnormálne vydutie steny cievky).
- ak máte zvýšenú činnosť štítnej žľazy.
- ak máte nízku hladinu draslíka v krvi (hypokaliémia). Trimbow v kombinácii s niektorými inými liekmi na plúc a liekmi, ako sú diuretiká (lieky, ktoré zbavujú telo vody používané na liečbu srdcových ochorení alebo vysokého krvného tlaku), môže spôsobiť výrazný pokles hladiny draslíka v krvi. Lekár vám preto možno bude chcieť z času na čas zmerať hladinu draslíka v krvi.
- ak máte akékoľvek ochorenie pečene alebo obličiek.
- ak máte cukrovku. Vysoké dávky formoterolu môžu zvýšiť hladinu glukózy v krvi, a preto keď začnete používať tento liek, a z času na čas počas liečby, budete možno na kontrolu hladiny cukru v krvi potrebovať dodatočné krvné testy.
- ak máte nádor nadobličiek (známy ako feochromocytóm).

- ak máte podstúpiť anestéziu. V závislosti od typu anestetika môže byť potrebné, aby ste aspoň 12 hodín pred anestéziou prestali používať liek Trimbow.
- ak sa liečite alebo ste sa liečili na tuberkulózu (TBC), alebo ak máte infekciu hrudníka.
- ak máte problém s očami nazývaný glaukom s úzkym uhlom.
- ak máte problémy s močením.
- ak máte infekciu úst alebo hrdla.

Ak sa vás niektorý z vyššie uvedených stavov týka, pred použitím lieku Trimbow o tom vždy povedzte svojmu lekárovi.

Ak máte alebo ste mali nejaké zdravotné problémy alebo alergie, alebo ak si nie ste istý, či môžete použiť Trimbow, pred použitím inhalátora sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak už používate Trimbow

Ak dlhodobo používate Trimbow alebo vysoké dávky iných inhalačných kortikosteroidov a dostanete sa do stresovej situácie (napr. pri prevoze do nemocnice po nehode, pri závažnom zranení alebo pred operáciou), budete možno potrebovať viac týchto liekov. V takej situácii vám lekár možno bude musieť zvýšiť dávku kortikosteroidov, aby ste zvládli stres, a predpíše vám ich vo forme tablet alebo injekcií.

Obráťte sa na svojho lekára v prípade, ak sa u vás objaví rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia.

Deti a dospevajúci

Nedávajte tento liek deťom a dospevajúcim vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Trimbow

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa lieky podobné lieku Trimbow používané na vašu chorobu plúc.

Niekteré lieky môžu zvýšiť účinky lieku Trimbow a lekár vás možno bude musieť pozorne sledovať, ak užívate tieto lieky (vrátane niektorých liekov na HIV: ritonavir, kobicistát).

Tento liek nepoužívajte s beta-blokátormi (používanými na liečbu niektorých srdcových problémov, ako je srdcová angína, alebo na zníženie krvného tlaku) okrem prípadu, že vám lekár vybral beta-blokátor, ktorý neovplyvňuje dýchanie. Beta-blokátori (vrátane beta-blokátorových očných kvapiek) môžu znížiť účinky formoterolu alebo úplne zabrániť účinkom formoterolu. Použitie iných beta2-agonistov (ktoré pôsobia rovnako ako formoterol) môže na druhej strane zvýšiť účinky formoterolu.

Používanie lieku Trimbow spolu s:

- liekmi na liečbu
 - porúch srdcového rytmu (chinidín, dizopyramid, prokaínamid),
 - alergických reakcií (antihistaminiká),
 - príznakov depresie alebo duševných porúch, ako sú inhibítory monoaminoxidázy (napríklad fenelzín a izokarboxazid), tricyklické antidepresíva (napríklad amitriptylín a imipramín), fenotiazíny,
- môže spôsobiť zmeny na EKG (elektrokardiogram, záznam činnosti srdca). Môžu tiež zvýšiť riziko porúch srdcového rytmu (komorové arytmie).

- liekmi na liečbu Parkinsonovej choroby (levodopa), na liečbu nedostatočnej činnosti štítnej žľazy (levotyroxín), liekmi obsahujúcimi oxytocín (ktorý spôsobuje kontrakcie maternice) a s alkoholom môže zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov formoterolu na srdce.
- inhibítormi monoaminoxidázy (MAOI) vrátane liekov s podobnými vlastnosťami, ako je furazolidon a prokarbazín, ktoré sa používajú na liečbu duševných porúch, môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku.
- liekmi na liečbu srdcových chorôb (digoxín) môže spôsobiť pokles hladiny draslíka v krvi. To môže zvýšiť pravdepodobnosť poruchy srdcového rytmu.
- inými liekmi používanými na liečbu obstrukčnej choroby plúc (teofylín, aminofylín alebo kortikosteroidy) a diuretikami môže tiež spôsobiť pokles hladiny draslíka.
- niektorými anestetikami môže zvýšiť riziko vzniku poruchy srdcového rytmu.
- disulfiramom, liekom používaným pri liečbe ľudí trpiacich alkoholizmom (problémy s alkoholom) alebo metronidazolom, antibiotikom na liečbu infekcie v organizme, môže v dôsledku malého množstva alkoholu v lieku Trimbow spôsobiť vedľajšie účinky (napr. nevoľnosť, vracanie, bolest' brucha).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčite, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotniť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Liek Trimbow by ste mali používať počas tehotenstva len v prípade, že vám to poradil váš lekár. Odporuča sa vyhýbať sa používaniu lieku Trimbow počas pôrodu kvôli inhibičným účinkom formoterolu na kontrakcie maternice.

Liek Trimbow nepoužívajte počas dojčenia. Vy spolu s vašim lekárom musíte rozhodnúť, či máte ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Trimbow, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že liek Trimbow ovplyvní vašu schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje.

Trimbow obsahuje etanol

Trimbow obsahuje 8,856 mg etanolu (alkoholu) v každom vstreku, čo zodpovedá 17,712 mg na dávku pozostávajúcu z dvoch vstrekov. Množstvo v dvoch dávkach tohto lieku zodpovedá menej ako 1 ml vína alebo piva. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

3. Ako používať Trimbow

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporučanou dávkou sú dva vdychy ráno a dva vdychy večer.

Nepoužívajte viac lieku, ako vám povedal váš lekár.

Používajte Trimbow každý deň, aj vtedy, keď vás netrápi astma.

Nepoužívajte tento liek na úľavu od náhleho záchvatu dýchavičnosti alebo sipotu.

Ak máte pocit, že liek nie je veľmi účinný, poraďte sa so svojím lekárom.

Ak ste predtým používali iný inhalátor s obsahom beklometazónidpropionátu, poraďte sa s lekárom, pretože účinná dávka beklometazónidpropionátu na liečbu obstrukčnej choroby plúc môže byť v lieku Trimbow nižšia ako v niektorých iných inhalátoroch.

Spôsob podávania

Trimbow je na inhalačné použitie.

Liek inhalujte ústami, tým sa liek dostane priamo do plúc.

Tento liek je obsiahnutý v tlakovom obale v plastovom inhalátore s náustkom.

Trimbow je dostupný v dvoch veľkostí balenia:

- obal obsahujúci 60 dávok,
- obal obsahujúci 120 dávok.

Na zadnej strane inhalátora je počítadlo, ktoré uvádzza počet zostávajúcich dávok. Vždy, keď stlačíte tlakový obal, vystrekne sa dávka lieku a počítadlo odpočíta jednu dávku. Dávajte pozor, aby vám inhalátor nespadol, pretože to môže spôsobiť, že počítadlo odpočíta dávku.

Testovanie inhalátora

Pred prvým použitím inhalátora je potrebné inhalátor otestovať nasledujúcim spôsobom, aby ste sa uistili, že správne funguje:

1. V závislosti od veľkosti balenia, ktoré vám bolo predpísané, skontrolujte, či počítadlo dávok ukazuje „61“ alebo „121“.
2. Odstráňte z náustka ochranný kryt.
3. Držte inhalátor vo zvislej polohe s náustkom smerom nadol.
4. Nasmerujte náustok od seba a pevne stlačte tlakový obal, aby z neho vystrekla jedna dávka.
5. Skontrolujte počítadlo dávok. Ak svoj inhalátor testujete po prvýkrát, počítadlo má ukazovať:

60
- pri používaní balenia poskytujúceho 60 dávok



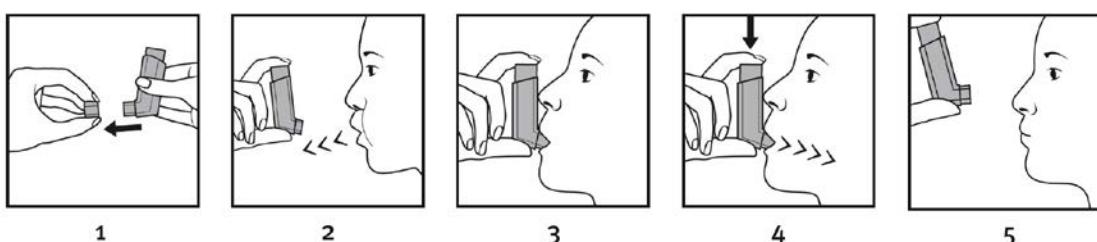
120
- pri používaní balenia poskytujúceho 120 dávok



Ako používať inhalátor

Pri inhalácii stojte alebo sedzte.

DÔLEŽITÉ UPOZORNENIE: Kroky 2 až 5 nevykonávajte príliš rýchlo.



1. Odstráňte z náustka ochranný kryt a skontrolujte, či je náustok čistý, bez prachu a nečistôt.
2. Čo najpomalšie a čo najviac zhlboka vydýchnite, tak, aby ste si vydýchli všetok vzduch z plúc.
3. Držte inhalátor vo vzpriamenej polohe tak, aby bol náustok dole a vložte si náustok medzi zuby bez toho, aby ste doň zahryzli. Potom náustok zovrite perami a držte pod ním vystrety jazyk.
4. Pomaly a zhlboka sa ústami nadychujte, aby sa vám naplnili plúcá vzduchom (má to trvať približne 4 - 5 sekúnd). Hned' ako sa začnete nadychovať, stlačte pevne vrch tlakového obalu a uvoľnite dávku.
5. Čo najdlhšie zadržte dych a nakoniec vyberte inhalátor z úst a pomaly vydýchnite. Nevydychujte do inhalátora.

6. Skontrolujte, či počítadlo dávok kleslo o jednu číslicu.

Ak potrebujete druhú dávku, držte inhalátor vo vzpriamenej polohe asi pol minúty a potom zopakujte kroky 2 - 5.

Ak uvidíte z vrchu inhalátora alebo zo strán vašich úst vychádzať „hmlu“, znamená to, že Trimbow sa nedostane do pľúc tak, ako by sa mal. Užite ďalší dávku, pričom postupujte znova podľa pokynov počnúc krokom 2.

Po použití vráťte ochranný kryt späť.

Aby sa zabránilo plesňovej infekcii v ústach a hrdle, po každom použití inhalátora si vypláchnite alebo vykloktajte ústa vodou, bez toho, aby ste ju prehltili, alebo si po každom použití inhalátora umyte zuby.

Kedy je potrebný nový inhalátor

Inhalátor sa má vymeniť, keď sa na počítadle zobrazí číslo 20. Prestaňte používať inhalátor, keď sa na počítadle zobrazí číslo 0, pretože liek, ktorý zostal v inhalátore, nemusí stačiť na podanie celej dávky.

Ak máte slabé zovretie rúk, možno bude jednoduchšie držať inhalátor oboma rukami: Uchopte hornú časť inhalátora oboma ukazovákmami a jeho dolnú časť oboma palcami.

Ak je pre vás ťažké používať inhalátor, kým sa začíname nadychovať, môžete použiť ako pomôcku nadstavec AeroChamber Plus. Opýtajte sa na túto pomôcku svojho lekára alebo lekárničky. Je dôležité, aby ste si pozorne prečítali písomnú informáciu dodanú s nadstavcom AeroChamber Plus a aby ste postupovali presne podľa pokynov na používanie nadstavca AeroChamber Plus a jeho čistenie.

Čistenie inhalátora Trimbow

Inhalátor sa má čistiť raz týždenne.

1. Nevyberajte tlakový obal z inhalátora a na čistenie inhalátora nepoužívajte vodu ani iné kvapaliny.
2. Odstráňte z náustka ochranný kryt a to tak, že ho stiahnete z inhalátora.
3. Čistou suchou handričkou alebo papierovou vreckovkou utrite vnútornú aj vonkajšiu časť náustka a inhalátor.
4. Nasad'te znova kryt náustka.

Ak použijete viac lieku Trimbow, ako máte

Je dôležité, aby ste svoju dávku užívali podľa pokynov lekára. Neprekračujte predpísanú dávku bez konzultácie s lekárom.

Ak použijete viac lieku Trimbow, ako máte, môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky uvedené v časti 4.

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste použili viac lieku Trimbow, ako ste mali a či sa u vás vyskytli niektoré z týchto príznakov. Lekár možno bude chcieť vykonať určité krvné testy.

Ak zabudnete použiť Trimbow

Použite ho, hned' ako si na to spomeniete. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, neužívajte vynechanú dávku, ale len ďalšiu dávku v správnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku.

Ak prestanete používať Trimbow

Trimbow je dôležité používať každý deň. Neprestávajte používať Trimbow a neznižujte dávku, aj keď sa cípite lepšie alebo nemáte žiadne príznaky. Ak to chcete urobiť, obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárničky.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Hned' po použití lieku Trimbow existuje riziko zhoršenia dýchavičnosti a sипоту známe ako paradoxný bronchospazmus (môže postihovať až 1 z 1 000 ľudí). Ak k nemu dôjde, prestaňte používať Trimbow a ihned' použite rýchlo pôsobiaci „úľavový“ inhalátor na liečbu dýchavičnosti a sипотu. Ihned' sa obráťte na svojho lekára.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi:

- ak sa u vás objavia alergické reakcie, ako sú kožné alergie, žihľavka, svrbenie kože, kožná vyrážka (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí), začervenanie kože, opuch kože a slizníc, najmä očí, tváre, pier a hrdla (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí),
- ak sa u vás objaví bolest' očí alebo nepríjemný pocit v očiach, dočasné rozmazané videnie, vizuálne svätožiary alebo farebné videnie spojené s červenými očami. Môžu to byť prejavy akútneho záchvatu glaukomu s úzkym uhlom (môžu postihovať až 1 z 10 000 ľudí).

Povedzte svojmu lekárovi, ak počas používania lieku Trimbow máte niektoré z nasledujúcich príznakov, pretože môže ísť o príznaky plúcnej infekcie (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí):

- horúčka alebo zimnica,
- zvýšená tvorba hlienu, zmena farby hlienu,
- zvýšený kašeľ alebo väčšie tăžkosti s dýchaním.

Možné vedľajšie účinky sú uvedené nižšie podľa frekvencie ich výskytu.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- bolest' hrdla,
- výtok z nosa alebo upchatý nos, kýchanie,
- plesňové infekcie úst. Vypláchnutie alebo vykloktanie úst vodou a umytie zubov bezprostredne po inhalácii môže pomôcť predísť týmto vedľajším účinkom.
- zachŕipnutie,
- bolest' hlavy,
- infekcia močových ciest.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

- | | |
|--|--|
| • chrípka, | • podráždenie hrdla, |
| • zápal dutín, | • krvácanie z nosa, |
| • svrbenie nosa, výtok z nosa alebo upchatý nos, | • scérvenenie hltana, |
| • plesňové infekcie hrdla alebo pažeráka, | • sucho v ústach, |
| • plesňové infekcie pošvy, | • hnačka, |
| • nepokoj, | • tăžkosti s prehĺtaním, |
| • triaška, | • nevoľnosť, |
| • závrat, | • podráždený žalúdok, |
| • neobvyklé alebo znížené vnímanie chuti, | • žalúdočná nevoľnosť po jedle, |
| • necitlivosť, | • pocit pálenia pier, |
| • zápal ucha, | • zubný kaz, |
| • nepravidelný srdcový tep, | • kožná vyrážka, žihľavka, svrbenie kože, |
| • zmeny na EKG (záZNAM činnosti srdca), | • zápal ústnej sliznice s vredmi alebo bez vredov, |
| • nezvyčajne rýchly srdcový tep a poruchy srdcového rytmu, | • zvýšené potenie, |
| • palpitácie (pocit neobvyklého búšenia srdca), | • svalové krče a bolest' v svaloch, |
| • sčervenenie tváre, | • bolest' v rukách alebo nohách, |
| • zvýšený prietok krvi do niektorých tkanív | • bolest' v svaloch, kostiach alebo kĺboch hrudníka, |
| | • únava, |

- v tele,
- astmatický záchvat,
- kašeľ a produktívny kašeľ,
- zvýšenie krvného tlaku,
- pokles hladiny niektorých zložiek krvi: určitého typu bielych krviniek nazývaných granulocyty, draslíka alebo kortizolu,
- zvýšenie hladiny niektorých zložiek krvi: glukózy, C-reaktívneho proteínu, počtu krvných doštičiek, inzulínu, voľných mastných kyselín alebo ketónov.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

- plesňové infekcie hrudníka,
- znížená chuť do jedla,
- poruchy spánku (príliš krátky alebo príliš dlhý spánok),
- pálčivá bolest v hrudníku,
- pocit vynechaného úderu srdca alebo nadpočetného úderu srdca, neobvykle pomalý tep,
- zhoršenie astmy.
- vystekanie krvi z ciev do okolitých tkanív,
- zníženie krvného tlaku,
- slabosť,
- bolest v zadnej časti úst a hrdla,
- zápal hltana,
- sucho v hrdle,
- bolestivé a časté močenie,
- tăžkosti a bolest pri močení,
- zápal obličeiek.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 ľudí)

- nízky počet typu krviniek nazývaných krvné doštičky,
- pocit dýchavičnosti alebo namáhavého dýchania,
- opuch rúk a nôh,
- spomalenie rastu u detí a dospevajúcich.

Neznáme (časť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- rozmazané videnie.

Dlhodobé používanie vysokých dávok inhalačných kortikosteroidov môže vo veľmi zriedkavých prípadoch spôsobiť účinky na celé telo:

- problémy s fungovaním nadobličiek (adrenálna supresia),
- zníženie hustoty kostných minerálov (rednutie kostí),
- zákal očnej šošovky (šedý zákal, katarakta).

Trimbow neobsahuje vysokú dávku inhalačného kortikosteroidu, ale lekár vám možno bude chcieť z času na čas zmerať hladinu kortizolu v krvi.

Nasledujúce vedľajšie účinky sa tiež môžu vyskytnúť pri dlhodobom podávaní vysokých dávok inhalačných kortikosteroidov, ale frekvencia ich výskytu nie je v súčasnosti známa (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- depresia,
- pocit strachu, nervozity, nadmerného vzrušenia alebo podráždenosti.

Tieto príhody sú pravdepodobnejšie u detí.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Trimbow

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neuchovávajte v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Pred výdajom lieku:

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Po výdaji lieku (prijatí tohto lieku od lekárnika):

Tlakový obal so 60 dávkami:

Uchovávajte inhalátor pri teplote do 25 °C maximálne 2 mesiace.

Tlakový obal so 120 dávkami

- z jedného balenia:
- z multibalenia:

Uchovávajte inhalátor pri teplote do 25 °C maximálne 3 mesiace.

Uchovávajte multibalenie v chladničke (2 °C - 8 °C). Pred použitím vyberte jeden inhalátor na niekoľko minút z chladničky, aby sa roztok zohrial. Po použití uchovávajte inhalátor pri teplote do 25 °C maximálne 3 mesiace.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Trimbow obsahuje

Liečivá sú: beklometazónidipropionát, dihydrát formoterólium-fumarátu a glykopyrónium.

Každá podaná dávka (dávka uvoľnená cez náustok) obsahuje 172 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia (ako 11 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 200 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia (ako 12,5 mikrogramu glykopyróniumbromidu).

Ďalšie zložky sú: bezvodý etanol (pozri časť 2), kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.

Ako vyzerá Trimbow a obsah balenia

Trimbow je inhalačný roztok v tlakovom obale.

Trimbow sa dodáva v tlakovom obale (počahovanom hliníkom) s dávkovacím ventilom. Tlakový obal je vložený do plastového inhalátora. Ten má vstavaný náustok opatrený plastovým ochranným krytom a počítadlo dávok (obaly so 60 a 120 dávkami).

Každé balenie obsahuje jeden tlakový obal poskytujúci buď 60 dávok alebo 120 dávok. Okrem toho sú k dispozícii multibalenia obsahujúce buď 240 dávok (2 tlakové obaly, každý so 120 dávkami), alebo 360 dávok (3 tlakové obaly, každý so 120 dávkami).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Talianosko

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Chiesi sa/nv
Tel/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България
Chiesi Bulgaria EOOD
Tel.: + 359 29201205

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

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

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Lietuva
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

Nederland
Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 50164 00

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

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Trimbow 88 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný prášok beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékolvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkolvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Trimbow a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trimbow
3. Ako používať Trimbow
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trimbow
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Trimbow a na čo sa používa

Trimbow je liek na uľahčenie dýchania, ktorý obsahuje tri liečivá:

- beklometazónidipropionát,
- dihydrát formoterólium-fumarátu a
- glykopyrónium.

Beklometazónidipropionát patrí do skupiny liekov nazývaných kortikosteroidy, ktoré účinkujú na zníženie opuchu a podráždenia v plúcach.

Formoterol a glykopyrónium sú lieky nazývané dlhodobo pôsobiace bronchodilatanciá. Rôznymi spôsobmi účinkujú na uvoľnenie svalov dýchacích ciest, čím pomáhajú rozšíriť dýchacie cesty a umožňujú ľahšie dýchanie.

Pravidelná liečba týmito troma liečivami pomáha pri úľave a prevencii príznakov, ako je dýchavičnosť, sipoť a kašeľ u dospelých pacientov s chronickou obstrukčnou chorobou plúc (CHOPC). Trimbow môže znížiť exacerbácie (akútne vzplanutia) príznakov CHOPC. CHOPC je závažné dlhodobé ochorenie, pri ktorom dochádza k zužovaniu dýchacích ciest a k poškodeniu vzduchových mechúrikov v plúcach, čo viedie k ťažkostiam s dýchaním.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trimbow

Nepoužívajte Trimbow

Ak ste alergický na beklometazónidipropionát, dihydrát formoterólium-fumarátu a/alebo glykopyrónium alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Liek Trimbow sa používa ako udržiavacia liečba pri obstrukčnej chorobe plúc. Nepoužívajte tento liek na liečbu náhleho záchvatu dýchavičnosti alebo sipoťu.

Ak sa dýchanie zhorší

Ak sa hned' po inhalácii lieku začne dýchavičnosť alebo sipot (dýchanie s počuteľným pískaním) zhoršovať, okamžite prestaňte používať liek Trimbow a použite rýchlo pôsobiaci „úľavový“ inhalátor. Ihned' sa obráťte na svojho lekára. Lekár posúdi vaše príznaky a v prípade potreby vám nasadí inú liečbu.

Pozri tiež časť 4, „Možné vedľajšie účinky“.

Ak sa choroba plúc zhorší

Ak sa vaše príznaky zhoršia alebo je ich ľažké ovládať (napr. ak používate samostatný „úľavový“ inhalátor častejšie) alebo ak „úľavový“ inhalátor nezlepší vaše príznaky, okamžite navštívte svojho lekára. Vaša choroba plúc sa môže zhoršovať a váš lekár vám možno bude musieť predpísť inú liečbu.

Predtým, ako začnete používať Trimbow, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte problémy so srdcom, ako je angina pectoris (bolest' srdca, bolest' na hrudníku), nedávno prekonaný infarkt (infarkt myokardu), zlyhanie srdca, zúženie srdcových tepien (ischemická choroba srdca), ochorenie srdcových chlopníků prípadne iné abnormality srdca, alebo ak máte ochorenie známe ako hypertrofická obstrukčná kardiomyopatia (tiež známa ako HOCM, stav, pri ktorom je srdcový sval abnormálny).
- ak máte poruchy srdcového rytmu, ako je nepravidelná srdcová frekvencia, rýchly pulz alebo búšenie srdca, alebo ak ste boli upozornení, že máte abnormálny záznam srdcovej činnosti (EKG).
- ak máte zúženie tepien (známe tiež ako artérioskleróza), ak máte vysoký krvný tlak alebo ak máte aneurizmu (abnormálne vydutie steny cievky).
- ak máte zvýšenú činnosť štítnej žľazy.
- ak máte nízku hladinu draslíka v krvi (hypokaliémia). Trimbow v kombinácii s niektorými inými liekmi na plúca alebo liekmi, ako sú diuretiká (lieky, ktoré zbavujú telo vody používané na liečbu srdcových ochorení alebo vysokého krvného tlaku), môže spôsobiť výrazný pokles hladiny draslíka v krvi. Lekár vám preto možno bude chcieť z času na čas zmerať hladinu draslíka v krvi.
- ak máte akékoľvek ochorenie pečene alebo obličeiek.
- ak máte cukrovku. Vysoké dávky formoterolu môžu zvýšiť hladinu glukózy v krvi, a preto ked' začnete používať tento liek, a z času na čas počas liečby, budete možno na kontrolu hladiny cukru v krvi potrebovať dodatočné krvné testy.
- ak máte nádor nadobličiek (známy ako feochromocytóm).
- ak máte podstúpiť anestéziu. V závislosti od typu anestetika môže byť potrebné, aby ste aspoň 12 hodín pred anestéziou prestali používať liek Trimbow.
- ak sa liečite alebo ste sa liečili na tuberkulózu (TBC), alebo ak máte infekciu hrudníka.
- ak máte problém s očami nazývaný glaukom s úzkym uhlom.
- ak máte problémy s močením.

- ak máte infekciu úst alebo hrdla.

Ak sa vás niektorý z vyšie uvedených stavov týka, pred použitím lieku Trimbow o tom vždy povedzte svojmu lekárovi.

Ak máte alebo ste mali nejaké zdravotné problémy alebo alergie, alebo ak si nie ste istý, či môžete použiť Trimbow, pred použitím inhalátora sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak už používate Trimbow

Ak dlhodobo používate Trimbow alebo vysoké dávky iných inhalačných kortikosteroidov a dostanete sa do stresovej situácie (napr. pri prevoze do nemocnice po nehode, pri závažnom zranení alebo pred operáciou), budete možno potrebovať viac týchto liekov. V takej situácii vám lekár možno bude musieť zvýšiť dávku kortikosteroidov, aby ste zvládli stres, a predpíše vám ich vo forme tablet alebo injekcií.

Obráťte sa na svojho lekára v prípade, ak sa u vás objaví rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia.

Deti a dospevajúci

Nedávajte tento liek deťom a dospevajúcim vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Trimbow

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa lieky podobné lieku Trimbow používané na vašu chorobu plúc.

Niekteré lieky môžu zvýšiť účinky lieku Trimbow a lekár vás možno bude musieť pozorne sledovať, ak užívate tieto lieky (vrátane niektorých liekov na HIV: ritonavir, kobicistát).

Tento liek nepoužívajte s beta-blokátormi (používanými na liečbu niektorých srdcových problémov, ako je srdcová angína, alebo na zníženie krvného tlaku) okrem prípadu, že vám lekár vybral beta-blokátor, ktorý neovplyvňuje dýchanie. Beta-blokátory (vrátane beta-blokátorových očných kvapiek) môžu znížiť účinky formoterolu alebo úplne zabrániť účinkom formoterolu. Použitie iných beta2-agonistov (ktoré pôsobia rovnako ako formoterol) môže na druhej strane zvýšiť účinky formoterolu.

Používanie lieku Trimbow spolu s:

- liekmi na liečbu
 - porúch srdcového rytmu (chinidín, dizopyramid, prokaínamid),
 - alergických reakcií (antihistaminiká),
 - príznakov depresie alebo duševných porúch, ako sú inhibítory monoaminoxidázy (napríklad fenelzín a izokarboxazid), tricyklické antidepresíva (napríklad amitriptylín a imipramín), fenotiazíny,
 môže spôsobiť zmeny na EKG (elektrokardiogram, záznam činnosti srdca). Môžu tiež zvýšiť riziko porúch srdcového rytmu (komorové arytmie).
- liekmi na liečbu Parkinsonovej choroby (levodopa), na liečbu nedostatočnej činnosti štítnej žľazy (levotyroxín), liekmi obsahujúcimi oxytocín (ktorý spôsobuje kontrakcie maternice) a s alkoholom môže zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov formoterolu na srdce.
- inhibítormi monoaminoxidázy (MAOI) vrátane liekov s podobnými vlastnosťami, ako je furazolidon a prokarbazín, ktoré sa používajú na liečbu duševných porúch, môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku.
- liekmi na liečbu srdcových chorôb (digoxín) môže spôsobiť pokles hladiny draslíka v krvi. To môže zvýšiť pravdepodobnosť poruchy srdcového rytmu.

- inými liekmi používanými na liečbu obštrukčnej choroby plúc (teofylín, aminofylín alebo kortikosteroidy) a diuretikami môže tiež spôsobiť pokles hladiny draslíka.
- niektorými anestetikami môže zvýšiť riziko vzniku poruchy srdcového rytmu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčite, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotniť, porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Liek Trimbow by ste mali používať počas tehotenstva len v prípade, že vám to poradil váš lekár. Odporúča sa vyhýbať sa používaniu lieku Trimbow počas pôrodu kvôli inhibičným účinkom formoterolu na kontrakcie maternice.

Liek Trimbow nepoužívajte počas dojčenia. Vy spolu s vašim lekárom musíte rozhodnúť, či máte ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Trimbow, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že liek Trimbow ovplyvní vašu schopnosť viest' vozidlá a obsluhovať stroje.

Trimbow obsahuje laktózu

Laktóza obsahuje malé množstvá mliečnych bielkovín, ktoré môžu vyvolávať alergické reakcie.

3. Ako používať Trimbow

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčanou dávkou sú dve inhalácie ráno a dve inhalácie večer.

Ak máte pocit, že liek nie je veľmi účinný, porad'te sa so svojím lekárom.

Ak ste predtým používali iný inhalátor s obsahom beklometazónidipropionátu, porad'te sa s lekárom, pretože účinná dávka beklometazónidipropionátu na liečbu obštrukčnej choroby plúc môže byť v lieku Trimbow nižšia ako v niektorých iných inhalátoroch.

Spôsob podávania

Trimbow je na inhalačné použitie.

Liek inhalujte ústami, tým sa liek dostane priamo do plúc.

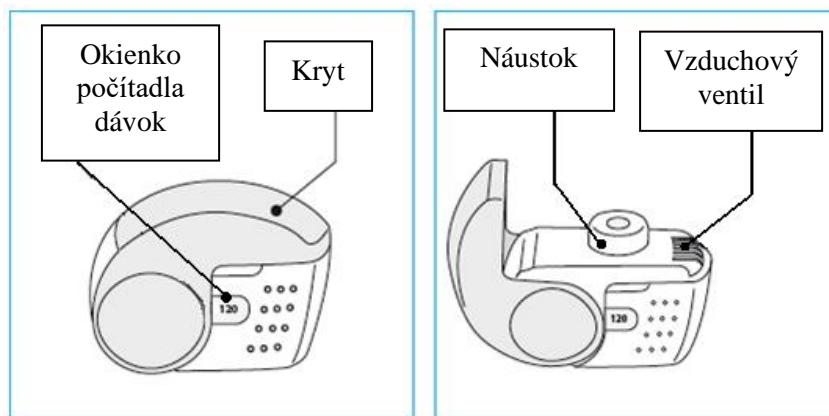
Návod na použitie

Ohľadne informácií o obsahu balenia pozri časť 6.

Ak sa obsah balenia nezhoduje s popisom v časti 6, vráťte inhalátor osobe, ktorá vám ho poskytla a zaobstarajte si nový.

- **Nevyberajte** inhalátor z vrecka, ak ho nechcete hned' použiť.
- Inhalátor používajte len tak, ako je určené.
- Kryt nechajte zatvorený, až kým nebudešte pripravený užiť dávku z vášho inhalátora.
- Keď inhalátor nepoužívate, uchovávajte ho na čistom a suchom mieste.
- **Nepokúšajte** sa v žiadnom prípade váš inhalátor rozobrat'.

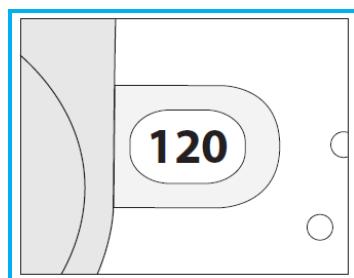
A. Hlavné charakteristiky vášho inhalátora



Užitie dávky z vášho inhalátora si vyžaduje tri kroky: otvorenie, vdýchnutie, zatvorenie.

B. Pred použitím nového inhalátora

1. **Otvorte vrecko a vyberte inhalátor.**
 - **Nepoužívajte** inhalátor, ak vrecko nie je uzavreté alebo je poškodené – vráťte ho osobe, ktorá vám ho poskytla a zaobstarajte si nový.
 - Použite štítk na škatuli na zapísanie dátumu, kedy ste vrecko otvorili.
2. **Skontrolujte inhalátor.**
 - Ak inhalátor vyzerá byť zlomený alebo poškodený, vráťte ho osobe, ktorá vám ho poskytla a zaobstarajte si nový.
3. **Skontrolujte okienko počítadla dávok. Ak máte nový inhalátor, v okienku počítadla dávok uvidíte číslo „120“.**
 - **Nepoužívajte** nový inhalátor, ak je číslo nižšie ako „120“ – vráťte ho osobe, ktorá vám ho poskytla a zaobstarajte si nový.

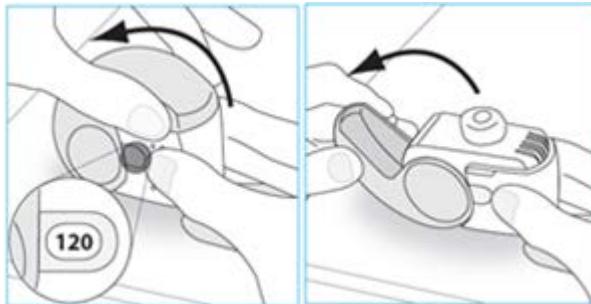


C. Ako používať inhalátor

C.1. Otvorte inhalátor

1. **Držte inhalátor pevne vo vzpriamenej polohe.**
2. **Skontrolujte počet zvyšných dávok: akékolvek číslo medzi „1“ a „120“ ukazuje, že v inhalátore sú zvyšné dávky.**
 - Ak okienko počítadla dávok ukazuje „0“, v inhalátore už nie sú žiadne dávky - zlikvidujte ho a zaobstarajte si nový.

3. Kryt úplne otvorte.



4. Pred vdýchnutím vydýchnite tak hlboko, ako vám to je príjemné.

- **Nevydychujte** cez inhalátor.

C.2. Vdýchnite

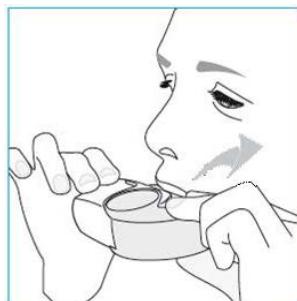
Ked' je to možné, pri vdychovaní stojte alebo sed'te vo vzpriamenej polohe.

1. Zdvihnite inhalátor k ústam a náustok vložte medzi pery.

- Pri držaní inhalátora **nezakrývajte** vzduchový ventil.
- **Nevdychujte** cez vzduchový ventil.

2. Ústami sa silno a zhlboka nadýchnite.

- Pri podaní dávky môžete pocítiť chut'.
- Pri podaní dávky budete počuť a cítiť kliknutie.
- **Nevdychujte** cez nos.
- Počas vdychovania **nevyberajte** inhalátor z úst.



3. Vyberte inhalátor z úst.

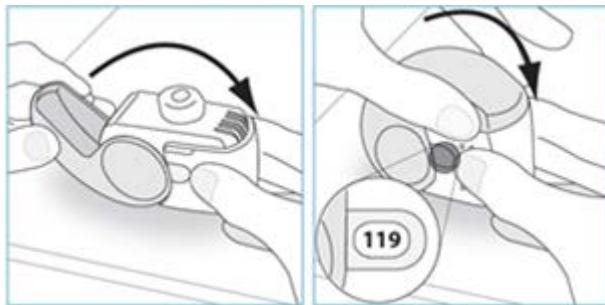
4. Zadržte dych na 5 až 10 sekúnd alebo tak dlho, ako vám to je príjemné.

5. Pomaly vydýchnite.

- **Nevdychujte** cez inhalátor.
- Ak si nie ste istý, či si podávate dávku správne, obráťte sa na svojho lekárnika alebo lekára.

C.3. Zavrite inhalátor

1. Vráťte inhalátor do vzpriamenej polohy a úplne zavrite kryt.
2. Skontrolujte, či číslo na počítadle dávok kleslo o jedno.



- Ak si nie ste istý, či počítadlo dávok po vdýchnutí kleslo o jedno číslo, počkajte do vašej ďalšej naplánovanej dávky a užite ju ako zvyčajne. Neužívajte extra dávku.

3. Ak musíte užiť ďalšiu dávku, zopakujte kroky C.1 až C.3.

D. Čistenie

- Čistenie inhalátora zvyčajne nie je potrebné.
- Ak je to potrebné, môžete utrieť inhalátor po použití suchou handričkou alebo obrúskom.
 - Nečistite inhalátor vodou ani inými tekutinami. Uchovávajte ho v suchu.

Ak použijete viac lieku Trimbow, ako máte

Je dôležité, aby ste svoju dávku užívali podľa pokynov lekára. Neprekračujte predpísanú dávku bez konzultácie s lekárom.

Ak použijete viac lieku Trimbow, ako máte, môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky uvedené v časti 4. Povedzte svojmu lekárovi, ak ste použili viac lieku Trimbow, ako ste mali a či sa u vás vyskytli niektoré z týchto príznakov. Lekár možno bude chcieť vykonať určité krvné testy.

Ak zabudnete použiť Trimbow

Použite ho, hned' ako si na to spomeniete. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, neužívajte vynechanú dávku, ale len ďalšiu dávku v správnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku.

Ak prestanete používať Trimbow

Trimbow je dôležité používať každý deň. Neprestávajte používať Trimbow a neznižujte dávku, aj keď sa cítite lepšie alebo nemáte žiadne príznaky. Ak to chcete urobiť, obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte akokoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Hned' po použití lieku Trimbow existuje riziko zhoršenia dýchavičnosti a sипоту známe ako paradoxný bronchospazmus (môže postihovať až 1 z 1 000 ľudí). Ak k nemu dôjde, prestaňte používať Trimbow a ihned' použite rýchlo pôsobiaci „úľavový“ inhalátor na liečbu dýchavičnosti a sипоту. Ihned' sa obráťte na svojho lekára.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi:

- ak sa u vás objavia alergické reakcie, ako sú kožné alergie, žihľavka, svrbenie kože, kožná vyrážka (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí), začervenanie kože, opuch kože a slizníc, najmä očí, tváre, pier a hrdla (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí),
- ak sa u vás objaví bolesť očí alebo nepríjemný pocit v očiach, dočasné rozmazané videnie, vizuálne svätožiary alebo farebné videnie spojené s červenými očami. Môžu to byť prejavy akútneho záchvatu glaukomu s úzkym uhlom (môžu postihovať až 1 z 10 000 ľudí).

Povedzte svojmu lekárovi, ak počas používania lieku Trimbow máte niektoré z nasledujúcich príznakov, pretože môže ísť o príznaky plúcnej infekcie (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí):

- horúčka alebo zimnica,
- zvýšená tvorba hlienu, zmena farby hlienu,
- zvýšený kašeľ alebo väčšie ťažkosti s dýchaním.

Možné vedľajšie účinky sú uvedené nižšie podľa frekvencie ich výskytu.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- bolesť hrdla,
- výtok z nosa alebo upchatý nos, kýchanie,
- plesňové infekcie úst. Vypláchnutie alebo vykloktanie úst vodou a umytie zubov bezprostredne po inhalácii môže pomôcť predísť týmto vedľajším účinkom.
- zachŕpnutie,
- bolesť hlavy,
- infekcia močových ciest.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

- chrípka,
- zápal dutín,
- svrbenie nosa, výtok z nosa alebo upchatý nos,
- plesňové infekcie hrdla alebo pažeráka,
- plesňové infekcie pošvy,
- nepokoj,
- triaška,
- závrat,
- neobvyklé alebo znížené vnímanie chuti, necitlivosť,
- zápal ucha,
- nepravidelný srdcový tep,
- zmeny na EKG (záZNAM činnosti srdca),
- nezvyčajne rýchly srdcový tep a poruchy srdcového rytmu,
- palpitácie (pocit neobvyklého búšenia srdca),
- sčervenenie tváre,
- zvýšený prietok krvi do niektorých tkanív v tele,
- astmatický záchvat,
- kašeľ a produktívny kašeľ,
- podráždenie hrdla,
- krvácanie z nosa,
- sčervenenie hltana,
- sucho v ústach,
- hnačka,
- ťažkosti s prehltaním,
- nevoľnosť,
- podráždený žalúdok,
- žalúdočná nevoľnosť po jedle,
- pocit pálenia pier,
- zubný kaz,
- kožná vyrážka, žihľavka, svrbenie kože,
- zápal ústnej sliznice s vredmi alebo bez vredov,
- zvýšené potenie,
- svalové krče a bolesť v svaloch,
- bolesť v rukách alebo nohách,
- bolesť v svaloch, kostiach alebo kĺboch hrudníka,
- únava,
- zvýšenie krvného tlaku,
- pokles hladiny niektorých zložiek krvi: určitého typu bielych krviniek nazývaných granulocyty, draslíka alebo kortizolu,
- zvýšenie hladiny niektorých zložiek krvi: glukózy, C-reaktívneho proteínu, počtu krvných doštičiek, inzulínu, voľných mastných kyselín alebo ketónov.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

- plesňové infekcie hrudníka,
- znížená chuť do jedla,
- poruchy spánku (príliš krátky alebo príliš dlhý spánok),
- pálčivá bolest v hrudníku,
- pocit vynechaného úderu srdca alebo nadpočetného úderu srdca, neobvykle pomalý tep,
- zhoršenie astmy.
- vytekanie krvi z cievy do okolitých tkanív,
- zníženie krvného tlaku,
- slabosť,
- bolest v zadnej časti úst a hrdla,
- zápal hltana,
- sucho v hrdle,
- bolestivé a časté močenie,
- ťažkosti a bolest pri močení,
- zápal obličiek.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 ľudí)

- nízky počet typu krviniek nazývaných krvné doštičky,
- pocit dýchavičnosti alebo namáhavého dýchania,
- opuch rúk a nôh,
- spomalenie rastu u detí a dospevajúcich.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- rozmazané videnie.

Dlhodobé používanie vysokých dávok inhalačných kortikosteroidov môže vo veľmi zriedkavých prípadoch spôsobiť účinky na celé telo:

- problémy s fungovaním nadobličiek (adrenálna supresia),
- zníženie hustoty kostných minerálov (rednutie kostí),
- zákal očnej šošovky (šedý zákal, katarakta).

Trimbow neobsahuje vysokú dávku inhalačného kortikosteroidu, ale lekár vám možno bude chcieť z času na čas zmerať hladinu kortizolu v krvi.

Nasledujúce vedľajšie účinky sa tiež môžu vyskytnúť pri dlhodobom podávaní vysokých dávok inhalačných kortikosteroidov, ale frekvencia ich výskytu nie je v súčasnosti známa (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- depresia,
- pocit strachu, nervozity, nadmerného vzrušenia alebo podráždenosti.

Tieto príhody sú pravdepodobnejšie u detí.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Trimbow

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Inhalátor uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z vrecka len tesne pred prvým použitím.

Po prvom otvorení vrecka sa musí liek použiť do 6 týždňov a uchovávať na suchom mieste. Použite lepiaci štítok na škatuli na zapísanie dátumu, kedy ste vrecko otvorili a nalepte ho na spodok inhalátora.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Trimbow obsahuje

Liečivá sú: beklometazónidipropionát, dihydrát formoterólum-fumarátu a glykopyrónium.

Každá podaná dávka (dávka uvoľnená cez náustok) obsahuje 88 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólum-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia (ako 11 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Každá odmeraná dávka obsahuje 100 mikrogramov beklometazónidipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólum-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia (ako 12,5 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy (pozri časť 2) a stearát horečnatý.

Ako vyzerá Trimbow a obsah balenia

Trimbow je biely až skoro biely inhalačný prášok.

Dodáva sa v bielom umelohmotnom inhalátore nazývanom NEXThaler so sivým krytom náustka a počítadlom inhalácií.

Každý inhalátor je zabalený v zatavenom ochrannom vrecku.

Trimbow je dostupný v baleniach obsahujúcich jeden inhalátor a v multibaleniach obsahujúcich dva alebo tri inhalátory, z ktorých každý obsahuje 120 inhalácií (120, 240 alebo 360 inhalácií). Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Talianosko

Výrobca

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Talianosko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

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

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

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

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

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

Kύπρος
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 50164 00

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

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobnejšie informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.