

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 beklometazónidipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoteroliumfumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia (ako 11 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčanou dávkou sú dva vdychy lieku Trimbow dvakrát denne.

Maximálnou dávkou sú dva vdychy lieku Trimbow 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 až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa liek Trimbow môže používať v odporúčanej dávke. Použitie lieku Trimbow u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcich dialýzu, najmä ak sa spája so značným znížením telesnej hmotnosti, sa má zvážiť len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

O použití lieku Trimbow u pacientov so závažnou poruchou funkciou pečene nie sú k dispozícii žiadne relevantné údaje, a preto sa má liek u týchto pacientov používať s opatnosťou (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

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

Po inhalácii si majú pacienti vypláchnuť alebo vykloktať ústa vodou bez toho, aby ju prehltli alebo si umyli zuby (pozri časť 4.4 a 6.6).

Inhalátor lieku Trimbow je na zadnej strane 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 počítadlo sa pootočí. Počet zostávajúcich dávok sa znázorní v intervaloch po 20. Pacientov treba upozorniť, aby dávali pozor a inhalátor im nespadol, pretože to môže spôsobiť, že počítadlo odpočíta dávku.

Návod na použitie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť 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

Trimbow nie je indikovaný na liečbu akútnych prípadov bronchospazmu alebo na liečbu akútnej exacerbácie CHOCHP (t. j. ako záchrannú liečbu).

Precitlivosť

Po podaní lieku Trimbow boli hlásené okamžité reakcie z precitlivosti. Ak sa vyskytnú prejavy svedčiace o alergických reakciách, najmä angioedém (vrátane ťažkostí s dýchaním alebo prehltaním, opuchu jazyka, pier a tváre), urtikária alebo kožná vyrážka, používanie lieku Trimbow 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 bronchodilatanciom (úľavový liek). Používanie lieku Trimbow sa má okamžite prerušiť, má sa posúdiť stav pacienta a v prípade potreby sa má nasadiť alternatívna liečba.

Zhoršenie choroby

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

Kardiovaskulárne účinky

U pacientov so srdcovými arytmiami, najmä s atrioventrikulárnou blokádou tretieho stupňa a tachyarytmiami (zrýchlený a/alebo nepravidelný tep srdca), 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), arteriálnou hypertenziou a aneuryzmou sa má liek Trimbow používať opatrne.

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 vrodeným, alebo spôsobeným liekmi, pretože títo pacienti neboli do klinických skúšaní s liekom Trimbow zaradení.

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

Opatrnosť je potrebná aj pri použití lieku Trimbow 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. Existuje 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 veľkosti rizika pneumónie neexistujú žiadne presvedčivé dôkazy.

Lekári majú u pacientov s CHOCHP naďalej 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 a 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, katarakta, glaukóm 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 aktívnou alebo latentnou pľúcnou tuberkulózou, 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 nežiaducich kardiovaskulárnych účinkov. V prípade závažnej CHOCHP sa odporúča osobitná opatrnosť, pretože tento účinok môže byť zosilnený hypoxiou. Hypokaliémia sa môže tiež zosilniť súbežnou liečbou inými liekmi, ktoré môžu vyvolať hypokaliémiu, 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 prestali používať liek Trimbrow a okamžite sa obrátili na svojho lekára.

Okrem toho sa kvôli anticholinergnému účinku glykopyrónia neodporúča dlhodobé súbežné podávanie lieku Trimbrow 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 Trimbrow 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 Trimbrow používať len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má sledovať výskyt možných nežiaducich reakcií.

Použitie lieku s nadstavcom

Farmakokinetické údaje po podaní jednej dávky (pozri časť 5.2) preukázali, že liek Trimbrow s nadstavcom AeroChamber Plus v porovnaní s bežným použitím bez nadstavca, zvýšil celkovú systémovú expozíciu (AUC_{0-t}) pre glykopyrónium. Dostupné údaje o bezpečnosti získané z dlhodobých klinických štúdií však nepreukázali žiadne významné bezpečnostné riziko (pozri časť 5.1).

Prevenia 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 prehltili, 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 odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť katarakta, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Vzhľadom na to, že glykopyrónium sa vylučuje prevažne obličkami, k liekovým 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 klirensu 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 inhibítorov 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 nekarđioselektívnych beta-blokátorov (vrátane očných kvapiek). Ak je ich podávanie nevyhnutné, účinok formoterolu sa zníži alebo zruší.

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

Pri súbežnej liečbe chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, antihistaminikami, inhibítormi monoaminoxidázy, tricyklickými antidepresívami a fenotiazínmi môže dôjsť k predĺženiu intervalu QT a zvýšeniu rizika vzniku ventrikulárnych arytmií. L-dopa, L-tyroxín, oxytocín a alkohol môžu okrem toho 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 arytmií.

Pri súbežnej liečbe s derivátmi 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 arytmií.

Interakcie súvisiace s glykopyróniom

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

Pomocné látky

Liek Trimbrow obsahuje malé množstvo etanolu. U obzvlášť citlivých pacientov užívajúcich disulfiram alebo metronidazol existuje teoreticky možnosť interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Neexistujú žiadne skúsenosti alebo dôkazy o otázkach bezpečnosti pri používaní hnacieho plynu 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 skoršej 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 lieku Trimbow, 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 materského mlieka.

Nie je známe, či formoterol alebo glykopyrónium (vrátane jeho metabolitov) prechádzajú 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 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek Trimbow boli orálna kandidóza (vyskytla sa u 0,8 % liečených pacientov), ktorá zvyčajne súvisí s inhalačnými kortikosteroidmi, svalové kŕče (0,4 %), ktoré možno pripísať zložke dlhodobo pôsobiacich beta2-agonistov, sucho v ústach (0,4 %), čo je typickým anticholinergným účinkom.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Program klinického vývoja lieku Trimbow sa vykonával u pacientov so stredne závažnou, závažnou alebo s veľmi závažnou CHOCHP. Celkovo bolo v štúdiách liečených 3 346 pacientov s opakovanými dávkami beklometazónidipropionátu/dihydrát formoteroliumfumarátu/glykopyrónia 87 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov v cieľovom dávkovacom režime (dve inhalácie dvakrát denne).

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je definovaná podľa nasledovnej konvencie: 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 ¹ , sinusitída ¹ , rinitída ¹ , gastroenteritída ¹ , vulvovaginálna kandidóza ¹	menej časté
	infekcia dolných dýchacích ciest (plesňová)	zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	granulocytopénia 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
	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	bolesť hlavy	časté
	tremor, závrat, dysgeúzia ¹ , hypoestézia ¹	menej časté
	hypersomnia	zriedkavé
Poruchy oka	rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)	neznáme
	glaukóm ¹ , katarakta ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	zápal Eustachovej trubice ¹	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	fibrilácia predsieni, predĺženie intervalu QT na EKG, tachykardia, tachyarytmia ¹ , palpitácie	menej časté
	angina pectoris (stabilizovaná ¹ a nestabilizovaná ¹), ventrikulárne extrasystoly ¹ , 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
	kašeľ, produktívny kašeľ ¹ , podráždenie hrdla, epistaxa ¹	menej časté
	paradoxný bronchospazmus ¹ , orofaryngeálna bolesť, faryngeálny erytém, faryngeálny zápal, sucho v hrdle	zriedkavé
	dyspnoe 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 , urtikária ¹ , pruritus, hyperhidróza 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

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava 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 Trimbowu.

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

*Beklometazón*dipropionát: pneumónia, orálne plesňové infekcie, infekcia dolných dýchacích ciest (plesňová), 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: glaukóm, 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 účinkov jednotlivých zložiek, vrátane prejavov a príznakov pozorovaných pri predávkovaní inými beta2-agonistami 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

Liek Trimbow obsahuje beklometazóndipropionát, formoterol a glykopyrónium 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 troch zložiek. Aerosólové častice lieku Trimbow sú v priemere oveľa menšie ako častice podávané prípravkami, ktoré nie sú označené ako extra jemné. V prípade beklometazóndipropionátu to má za následok silnejší účinok ako v prípade prípravkov s distribúciou častíc, ktoré nie sú extra jemné (100 mikrogramov extra jemného beklometazóndipropionátu v lieku Trimbow klinicky zodpovedá 250 mikrogramom beklometazóndipropionátu v prípravku s časticami, ktoré nie sú extra jemné).

Beklometazóndipropionát

Beklometazóndipropionát podávaný inhalačne v odporúčaných dávkach má v pľúcach glukokortikoidový protizápalový účinok. Glukokortikoidy sa používajú na potlačenie zápalu pri chronických zápalových ochoreniach dýchacích ciest, ako je CHOCHP. 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-adrenergny agonista, ktorý u pacientov s reverzibilnou obštrukciou 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 antagonist muskarínových receptorov (anticholinergikum) s vysokou afinitou, používaný na inhaláciu ako bronchodilatačná liečba pri CHOCHP. Glykopyrónium pôsobí tak, že blokuje bronchokonstrikčný účinok acetylcholínu na bunky hladkého svalstva dýchacích ciest, čím rozširuje dýchacie cesty. Glykopyróniumbromid je antagonist 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 CHOCHP fázy III zahŕňal dve 52-týždňové štúdie s aktívnou kontrolou. Štúdia TRILOGY porovnávala liek Trimbow s fixnou kombináciou beklometazóndipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov, dve inhalácie dvakrát denne (1 368 randomizovaných pacientov). Štúdia TRINITY porovnávala liek Trimbow s tiotropiom 18 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne. Účinky boli okrem toho porovnávané s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazóndipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov, dve inhalácie dvakrát denne, a tiotropia 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 závažným obmedzením prietoku vzduchu (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. Tieto dve štúdie zhŕňali približne 20 % pacientov, ktorí používali nadstavec AeroChamber Plus.

Okrem toho boli vykonané dve štúdie fázy IIIb na podporu klinickej účinnosti a bezpečnosti lieku Trimbow. TRISTAR bola 26-týždňová otvorená štúdia s aktívnou kontrolou porovnávajúca liek Trimbow s voľnou kombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie flutikazónu/vilanterolu 92/22 mikrogramov inhalačného prášku, jedna inhalácia jedenkrát denne, a tiotropia 18 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne (1 157 randomizovaných pacientov). TRIBUTE bola 52-týždňová štúdia s aktívnou kontrolou porovnávajúca liek Trimbow 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.

Zníženie počtu exacerbácií CHOCHP

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazóndipropionátu a formoterolu liek Trimbow znížil 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 tiotropiom liek Trimbow

znižil 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 znížil liek Trimbow 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 liek Trimbow tiež znížil 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 lieku Trimbow s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazóndipropionátu/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 beklometazóndipropionátu a formoterolu ako aj v porovnaní s tiotrópiom, liek Trimbow značne predĺžil 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 liekom Trimbow a voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazóndipropionátu/formoterolu s tiotrópiom nebol žiadny rozdiel (pomer rizík 1,06).

Účinky na funkciu pľúc

Hodnota FEV₁ pred podaním dávky

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazóndipropionátu a formoterolu, liek Trimbow zlepšil po 26 týždňoch liečby hodnotu FEV₁ pred podaním dávky o 81 ml a po 52 týždňoch liečby o 63 ml.

V porovnaní s tiotrópiom liek Trimbow zlepšil 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, liek Trimbow zlepšil 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 lieku Trimbow s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazóndipropionátu/formoterolu s tiotrópiom neboli pozorované žiadne rozdiely (rozdiel 3 ml v hodnote FEV₁ pred podaním dávky po 52 týždňoch liečby).

Hodnota FEV₁ 2 hodiny po podaní dávky

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazóndipropionátu a formoterolu, liek Trimbow významne zlepšil 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 štúdií TRILOGY.

Inspiračná kapacita (IC)

V porovnaní s tiotrópiom liek Trimbow významne zlepšil 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 lieku Trimbow s voľnou trojkombináciou. Tento koncový ukazovateľ sa meral len v štúdií TRINITY.

Symptomatické výsledky

Liek Trimbow významne zlepšil 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 beklometazóndipropionátu a formoterolu nebol štatisticky významný (0,21 jednotky, $p = 0,160$).

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

Postavenie lieku Trimbow bolo tiež štatisticky významnejšie v porovnaní s fixnou kombináciou beklometazóndipropionátu 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 lieku Trimbow 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 liekom Trimbow 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 tiotropia.

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Trimbow

Systémová expozícia beklometazónidipropionátu, formoterolu a glykopyróniu bola skúmaná vo farmakokinetickej štúdií vykonávanej u zdravých dobrovoľníkov. Štúdiá 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 aktívnemu 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 štúdií 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.

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

Vplyv nadstavca

Použitie lieku Trimbow u pacientov s CHOCHP s pomocou nadstavca AeroChamber Plus zvýšilo množstvo beklometazón-17-monopropionátu, formoterolu a glykopyrónia podaného do pľúc (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 4.4.

Vplyv 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 (približne 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 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 prekursor so slabou väzbovou afinitou ku glukokortikoidovým receptorom, ktorý sa hydrolyzuje prostredníctvom enzýmov esteráz na aktívny metabolit beklometazón-17-monopropionát, ktorý má v porovnaní s prekursorom beklometazónidipropionátom silnejší lokálny protizápalový účinok.

Absorpcia, distribúcia a biotransformácia

Inhalačný beklometazónidipropionát sa rýchlo absorbuje cez pľúca. Pred absorpciou podlieha rozsiahlej premene na beklometazón-17-monopropionát prostredníctvom enzýmov esteráz, ktoré sa nachádzajú vo väčšine tkanív. Systémová dostupnosť aktívneho metabolitu pochádza z absorpcie pľúcami (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. Absolútna 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 metabolitov. Vylučovanie beklometazónidipropionátu a jeho metabolitov 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 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 enantioméru 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 vylúči 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 absolútna biologická dostupnosť bola 12,8 % (bez požitia aktívneho uhlia), čo potvrdzuje 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 CHOCHP, glykopyrónium vykazovalo lineárne farmakokinetické vlastnosti s malou systémovou akumuláciou v rovnovážnom stave (stredná miera akumulácie 2,2 - 2,5).

Zdanlivý distribučný objem (V_z) inhalovaného glykopyrónia bol v porovnaní s intravenóznou (i.v.) 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 i.v. injekcie, zatiaľ čo po inhalácii u pacientov s CHOCHP bol v rozmedzí 5 až 12 hodín. Po podaní jednorazovej i.v. 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

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Farmakologická bezpečnosť

V inhalačnej štúdií na telemetricky sledovaných psoch bol kardiovaskulárny systém hlavným cieľovým systémom akútnych účinkov lieku Trimbaw (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 beklometazóndipropionátu 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

Beklometazóndipropionát/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 mláďat.

Genotoxicita

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

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity sa s liekom Trimbow neuskutočnili. V 104-týždňovej inhalačnej štúdií karcinogenity u potkanov a 26-týždňovej perorálnej štúdií karcinogenity u transgénnych myší Tg.rasH2 sa v prípade glykopyróniumbromidu nepreukázal žiadny karcinogénny potenciál a publikované údaje týkajúce sa dlhodobých štúdií vykonané s beklometazóndipropionátom a formoteroliumfumarátom 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: 21 mesiacov.

Chemická a fyzikálna stabilita používaného roztoku a bola preukázaná 2 mesiace pri teplote 25 °C. Po výdaji lieku sa môže liek uchovávať maximálne 2 mesiace pri teplote do 25 °C. Za odlišný čas a podmienky uchovávania používaného roztoku zodpovedá používateľ.

Tlakový obal so 120 a 180 dávkami: 22 mesiacov.

Chemická a fyzikálna stabilita používaného roztoku bola preukázaná 4 mesiace pri teplote 25 °C.

Po výdaji lieku sa môže liek uchovávať maximálne 4 mesiace pri teplote do 25 °C. Za odlišný čas a podmienky uchovávania používaného roztoku zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pred výdajom lieku:

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

Neuchovávajte v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

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 balenia: 1 obal obsahujúci 60, 120 alebo 180 dávok a multibalenie s 2 alebo 3 obalmi, každý obsahujúci 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.

Návod na použitie

Príprava inhalátora na prvé použitie

Pred prvým použitím inhalátora má pacient vystreknúť jedenkrát do vzduchu, aby sa zabezpečilo, 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 majú pacienti stáť alebo sedieť vo vzpriamenej polohe. Má sa postupovať podľa týchto krokov. **DÔLEŽITÉ UPOZORNENIE:** Kroky 2 až 5 sa nemajú vykonávať príliš rýchlo:

1. Pacienti majú z náustka odstrániť ochranný kryt a skontrolovať, či je náustok čistý, bez prachu a nečistôt alebo iných cudzích častíc.
2. Pacienti majú pomaly a bez námahy zhlboka vydýchnuť, tak, aby vydýchli všetok vzduch z pľúc.
3. Pacienti majú držať inhalátor vo zvislej polohe tak, aby jeho hlavná časť smerovala nahor a vložiť si náustok medzi zuby bez zahryznutia. Pacienti majú potom náustok zovrieť perami a mať pod ním vystretý jazyk.
4. Pacienti sa majú zároveň pomaly a zhlboka začať nadychovať ústami, kým sa im pľúca nenaplnia vzduchom (má to trvať približne 4 - 5 sekúnd). Hneď po začatí nádychu, majú pacienti pevne stlačiť vrch tlakového obalu, aby uvoľnil dávku.

5. Pacienti majú potom čo najdlhšie zadržať dych, vybrať inhalátor z úst a pomaly vydýchnuť. Pacienti nemajú vydýchnuť do inhalátora.
6. Pacienti majú potom skontrolovať počítadlo dávok alebo indikátor dávok, aby sa presvedčili, či sa náležite posunuli.

Na inhaláciu druhej dávky majú pacienti 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 majú pacienti uzavrieť inhalátor ochranným krytom náustka a skontrolovať počítadlo dávok alebo indikátor dávok.

Po inhalácii si majú pacienti vypláchnuť alebo vykloktať ústa vodou bez toho, aby ju prehltli alebo si umyli zuby (pozri časti 4.2 a 4.4).

Kedy je potrebný nový inhalátor

Pacientov treba poučiť, aby si zaobstarali nový inhalátor, keď sa na počítadle dávok alebo indikátore dávok zobrazí číslo 20. Pacienti majú prestať používať inhalátor, keď sa na počítadle alebo indikátore zobrazí číslo 0, pretože množstvo, ktoré zostalo v tlakovom obale, nemusí stačiť na podanie celej dávky.

Dodatočné pokyny pre konkrétne 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 aerosólu s nádychom, 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 pľúc. To môže pacienti dosiahnuť použitím pomôcky AeroChamber Plus, a to jedným plynulým pomalým a hlbokým nádychnutím cez nadstavec a bez časového odstupu medzi vystreknutím a inhaláciou. Prípadne sa pacienti môžu podľa pokynov v písomnej informácii po vystreknutí jednoducho (ústami) nádychnuť a vydýchnuť, a tak prijať liečivo. Pozri časť 4.4 a časť 5.2.

Čistenie

Pre pravidelné čistenie inhalátora majú pacienti raz do týždňa odstrániť z náustka kryt a suchou handričkou utrieť vnútornú aj vonkajšiu časť náustka. Tlakový obal nemajú vyberať z dávkočača a na čistenie násadca nemajú použiť vodu ani iné kvapaliny.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <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/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júla 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{DD. mesiac RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu> a na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE 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 UVOĽNENIE 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

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti 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.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

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 viesť 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

VONKAJŠÍ OBAL (LEN JEDNOTLIVÉ BALENIA A MULTIBALENIE: obsahuje Blue Box)

1. NÁZOV LIEKU

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

beklometazóndipropionát/dihydrát formoteroliumfumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVÁ

Každá podaná dávka obsahuje 87 mikrogramov beklometazóndipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoteroliumfumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 100 mikrogramov beklometazóndipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoteroliumfumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky: bezvodý etanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný roztok v tlakovom obale

1 tlakový obal so **60 dávkami**

1 tlakový obal so **120 dávkami**

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

Multibalenie: **360 dávok** (3 tlakové obaly, každý 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 DOHLADU 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:

Uchovávať pri teplote 25 °C maximálne 2 mesiace.

Tlakový obal so 120 a 180 dávkami:

Po výdaji lieku:

Uchovávať pri teplote 25 °C maximálne 4 mesiace.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Pred výdajom lieku:

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

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

Vonkajší obal multibalenia

Uveďte dátum výdaja lieku aj na jednotlivé obaly.

Dátum výdaja lieku

dd/mm/yyyy

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <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

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: {číslo}

SN: {číslo}

NN: {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ MEDZILOBAL (LEN MULTIBALENIE: neobsahuje Blue Box)

1. NÁZOV LIEKU

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

beklometazónpropionát/dihydrát formoteroliumfumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVÁ

Každá podaná dávka obsahuje 87 mikrogramov beklometazónpropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoteroliumfumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 100 mikrogramov beklometazónpropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoteroliumfumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: bezvodý etanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.

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 :

Uchovávať pri teplote 25 °C maximálne 4 mesiace .

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**Pred výdajom lieku:**

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať 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**Dátum výdaja lieku**

dd/mm/yyyy

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <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

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ 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 kvapalina v tlakovom obale

beklometazónidipropionát/dihydrát formoteroliumfumarátu/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 DÁVKOVAČ**

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

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Trimbow 87 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazóndipropionát/dihydrát formoteroliumfumarátu/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 znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek 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 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. 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:

- beklometazóndipropionát,
- dihydrát formoteroliumfumarátu a
- glykopyrónium.

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

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

Pravidelná liečba týmito tromi liečivami pomáha pri úľave a prevencii príznakov, ako je dýchavičnosť, sipot a kašeľ u dospelých pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCOP). Trimbow môže znížiť exacerbácie (prepuknutia) príznakov CHOCOP. CHOCOP je závažné dlhodobé ochorenie, pri ktorom sa zablokujú dýchacie cesty a dochádza k poškodeniu vzduchových mechúrikov v pľúcach, čo vedie k ťažkostiam s dýchaním.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trimbow

Nepoužívajte Trimbow:

Ak ste alergický na beklometazóndipropionát, dihydrát formoteroliumfumarátu a glykopyrónium alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia:

Liek Trimbow sa používa ako udržiavacia liečba pri CHOCOP. Nepoužívajte tento liek na liečbu náhleho záchvatu dýchavičnosti alebo sipotu.

Ak sa dýchanie zhorší:

Ak sa hneď po inhalácii lieku začne dýchavičnosť alebo sipot (dýchanie s počuteľným pískaním) zhoršovať, okamžite prestaňte používať liek Trimbrow a použite rýchlo pôsobiaci „úľavový“ inhalátor. Ihneď 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 CHOCHP zhorší:

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

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

- ak máte problémy so srdcom, ako je angina pectoris (bolesť srdca, bolesť 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 obštrukčná 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 cievy).
- ak máte zvýšenú činnosť štítnej žľazy.
- ak máte nízku hladinu draslíka v krvi (hypokaliémia). Liek Trimbrow v kombinácii s niektorými inými liekmi na CHOCHP 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 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 Trimbrow.
- ak sa liečite alebo ste sa liečili na tuberkulózu (TBC), alebo ak máte infekciu hrudníka.
- ak máte problém s očami nazývaný glaukóm 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 lekárnik.

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 tabliet alebo injekcií.

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

Deti a dospelí

Nedávajte tento liek deťom a dospelým 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 pľúc.

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
 - 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 CHOCHP (teofylín, aminofylín alebo kortikosteroidy) a diuretikami môže tiež spôsobiť pokles hladiny draslíka.

- niektorými anestetikami môže zvýšiť riziko vzniku poruchy srdcového rytmu.
- disulfíramom, liekom používaným pri liečbe ľudí trpiacich alkoholizmom (s problémami 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, bolesť brucha).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim 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 vaším 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 viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako používať Trimbow

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

Dospelí

Odporúčanou dávkou sú dva vdychy ráno a dva vdychy večer.

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

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

Cesta podávania

Trimbow je na inhalačné použitie.

Liek inhalujte 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 veľkostiach balenia:

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

Ak vám predpísali balenie poskytujúce 60 dávok alebo 120 dávok

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

Ak vám predpísali balenie poskytujúce 180 dávok

Na zadnej strane inhalátora je indikátor, ktorý uvádza počet zostávajúcich dávok. Vždy, keď stlačíte tlakový obal, vystrekne liek 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 zabezpečili, 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. 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 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



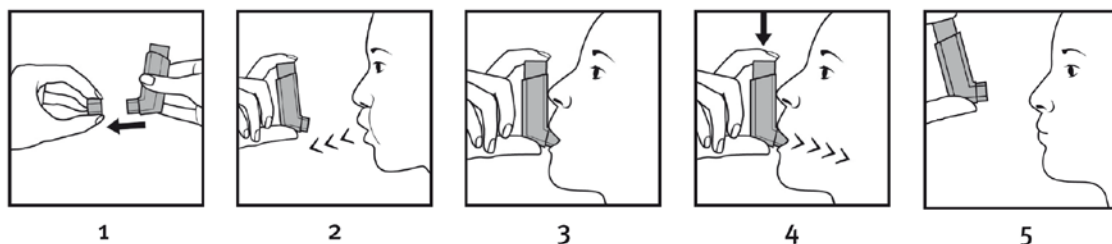
180
- pri používaní balenia
poskytujúceho 180 dávok



Ako používať inhalátor

Pri inhalácii stojte alebo sedzte.

DÔLEŽITÉ UPOZORNENIE: Kroky 2 až 5 nevykonávajú 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 vydýchajte, tak, aby ste si 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 vystretý jazyk.
4. Pomaly a zhlboka sa ústami nadýchnite, aby sa vám naplnili pľúca vzduchom (má to trvať približne 4 - 5 sekúnd). Hneď ako sa začnete nadychovať, stlačte pevne vrch tlakového obalu, aby raz vystrekol.
5. Čo najdlhšie zadržte dych a nakoniec vyberte inhalátor z úst a pomaly vydýchajte. Nevydýchajte 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 Trimbrow sa nedostane do pľúc ako by sa mal. Užite ďalší vdych, 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 po každom použití inhalátora si 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 ukazovákmi a jeho dolnú časť oboma palcami.

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

Čistenie inhalátora Trimbow

Inhalátor sa má čistiť raz týždenne.

1. Nevyberajte tlakový obal z inhalátora a na čistenie nastavca 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 znovu 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 máte niektoré z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť Trimbow

Použite ho, hneď 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.

Hneď 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. Ihneď 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 glaukómu s úzkym uhľom (môžu postihovať až 1 z 10 000 ľudí).

Povedzte svojmu lekárovi, ak počas používania lieku Trimbrow máte niektoré z nasledujúcich príznakov, pretože môže ísť o príznaky pľúcnej 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.
- zachrípnutie,
- bolesť 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, | • sucho v ústach, |
| • plesňové infekcie hrdla alebo pažeráka, | • hnačka, |
| • plesňové infekcie pošvy, | • ťažkosti s prehĺtaním, |
| • nepokoj, | • nevoľnosť, |
| • triaška, | • podráždený žalúdok, |
| • závrat, | • žalúdočná nevoľnosť po jedle, |
| • neobvyklé alebo znížené vnímanie chuti, | • pocit pálenia pier, |
| • necitlivosť, | • zubný kaz, |
| • zápal ucha, | • kožná vyrážka, žihľavka, svrbenie kože, |
| • nepravidelný srdcový tep, | • zápal ústnej sliznice s vredmi alebo bez vredov, |
| • zmeny na EKG (záznam činnosti srdca), | • zvýšené potenie, |
| • nezvyčajne rýchly srdcový tep a poruchy srdcového rytmu, | • svalové kŕče a bolesť v svaloch, |
| • palpitácie (pocit neobvyklého búšenia srdca), | • bolesť v rukách alebo nohách, |
| • sčervenanie tváre, | • bolesť v svaloch, kostiach alebo kĺboch hrudníka, |
| • zvýšený prietok krvi do niektorých tkanív v tele, | • únava, |
| • 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 bolesť v hrudníku,
- pocit vynechaného úderu srdca, neobvykle pomalý tep,
- vytekanie krvi z cievy do okolitých tkanív,
- zníženie krvného tlaku,
- slabosť,
- bolesť v zadnej časti úst a hrdla,
- zápal a sčervenanie hltana,
- sucho v hrdle,
- bolestivé a časté močenie,
- ťažkosti a bolesť 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 dospievajúcich.

Neznáme (častosť výskytu 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 uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Pred výdajom lieku:

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Tlakový obal so 60 dávkami:	Po výdaji lieku sa môže inhalátor uchovávať pri teplote do 25 °C maximálne 2 mesiace.
Tlakový obal so 120 a 180 dávkami:	Po výdaji lieku sa môže inhalátor uchovávať 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: beklometazónpropionát, dihydrát formoteroliumfumarátu a glykopyrónium.

Každá podaná dávka (dávka uvoľnená cez náustok) obsahuje 87 mikrogramov beklometazónpropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoteroliumfumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia (ako 11 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 100 mikrogramov beklometazónpropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoteroliumfumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia (ako 12,5 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Ďalšie zložky sú: bezvodý etanol, 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 sa vloží do plastového inhalátora. Ten má vstavaný náustok opatrený plastovým ochranným krytom a buď počítadlo dávok (obaly so 60 a 120 dávkami), alebo indikátor dávok (obaly so 180 dávkami).

Každé balenie obsahuje jeden tlakový obal poskytujúci buď 60 dávok, 120 dávok, alebo 180 dávok. Okrem toho sú k dispozícii multibalenia obsahujúce buď 2 alebo 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
Taliansko

Výrobcovia

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

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

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

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