PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trimbow 87 mikrogramů/5 mikrogramů/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (dávka uvolněná přes náustek) obsahuje beclometasoni dipropionas 87 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 11 mikrogramů).

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 12,5 mikrogramu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Přípravek Trimbow obsahuje 8,856 mg ethanolu v jednom vstřiku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu

Bezbarvý až nažloutlý kapalný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Udržovací léčba u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou CHOPN, u nichž léčba kombinací inhalačního kortikosteroidu a beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem nebo kombinací beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem a dlouhodobě působícího muskarinového antagonisty není dostatečná (účinky na kontrolu příznaků a prevenci exacerbací – viz bod 5.1).

Astma

Udržovací léčba astmatu u dospělých, jejichž stav není dostatečně kontrolován pomocí udržovací kombinované léčby zahrnující beta2-agonistu s dlouhodobým účinkem a střední dávku inhalačního kortikosteroidu a kteří v předchozím roce zaznamenali jednu nebo více exacerbací astmatu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka jsou dvě inhalace dvakrát denně.
Maximální dávka jsou dvě inhalace dvakrát denně.

Pacienty je třeba poučit, aby přípravek Trimbow používali každý den, i když nevykazují žádné symptomy.

Pokud se symptomy dostaví v době mezi podáváním dávek, k okamžité úlevě je třeba použít přípravek s inhalačním beta2-agonistou s krátkodobým účinkem.

Astma
Při volbě síly zahajovací dávky přípravku Trimbow (87/5/9 mikrogramů nebo 172/5/9 mikrogramů) je třeba vzít v úvahu závažnost onemocnění pacienta, předchozí léčbu astmatu včetně dávky inhalačních kortikosteroidů (ICS) i to, jak pacient v současnosti symptomy astmatu zvládá a jaké je riziko exacerbace v budoucnosti.

Postupné snižování dávky

Lékař má stav pacientů pravidelně přehodnocovat, aby dávky beklometasonu/formoterolu/glykopyrronia zůstávaly optimální a měnily se pouze na základě lékařského doporučení. Dávky se mají titrovat na nejnižší možnou hodnotu, při níž lze symptomy astmatu účinně udržet pod kontrolou.

Zvláštní populace

Starší pacienti
U starších pacientů (ve věku 65 let a starším) není potřeba upravovat dávku.

Porucha funkce ledvin
Přípravek Trimbow lze u pacientů s lehkou (glomerulární filtrace [GFR] ≥ 50 až < 80 ml/min/1,73 m^2) až středně těžkou (GFR ≥ 30 až < 50 ml/min/1,73 m^2) poruchou funkce ledvin použít v doporučené dávce. Použití u pacientů s těžkou (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu (GFR < 15 ml/min/1,73 m^2) onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu, zvláště pokud je porucha spojena s významným úbytkem tělesné hmotnosti, má být zvažováno pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater
O podávání přípravku Trimbow pacientům s těžkou poruchou funkce jater (klasifikovanou jako onemocnění třídy C dle Child-Pugha) není dostatek údajů a léčivý přípravek má být u těchto pacientů používán s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace
CHOPN
Použití přípravku Trimbow u pediatrické populace (ve věku do 18 let) v indikaci chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) není relevantní.

Astma
Bezpečnost a účinnost přípravku Trimbow u pediatrické populace (ve věku do 18 let) nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

K inhalačnímu podání.

Aby bylo zajištěno správné podávání léčivého přípravku, lékař nebo jiný zdravotnický pracovník musí pacientovi ukázat, jak se inhalátor správně používá, a pravidelně kontrolovat správnost pacientem používané inhalační techniky (viz „*Návod k použití*“ uvedený níže). Pacienta je třeba poučit, aby si pečlivě přečetl příbalovou informaci a dodržoval návod k použití uvedený v příbalové informaci.

Tento léčivý přípravek má na zadní straně inhalátoru počítadlo dávek nebo indikátor dávek, které ukazuje, kolik vstřiků zbývá. U tlakových obalů na 60 a 120 vstřiků je při každém stisknutí obalu pacientem uvolněna dávka roztoku (jeden vstřik) a počet uváděný počítadlem se sníží o hodnotu jedné. U tlakového obalu na 180 vstřiků je při každém stisknutí tlakového obalu pacientem uvolněna dávka roztoku (jeden vstřik) a indikátor se o malý úsek pootočí; počet zbývajících dávek uváděný počítadlem se zobrazuje v intervalech po 20.
Pacienta je třeba informovat, že inhalátor nesmí upustit, protože by mohlo dojít ke snížení hodnoty na počítadle.

Návod k použití

Příprava inhalátoru (priming)
Před prvním použitím inhalátoru má pacient stříknout jeden vstřik do vzduchu, aby se ujistil, že inhalátor pracuje správně (priming). Před prostříknutím tlakového obalu na 60, 120 nebo 180 vstřiků má být na počítadle/indikátoru zobrazena hodnota 61, 121 nebo 180. Po prostříknutí má být na počítadle/indikátoru zobrazena hodnota 60, 120 nebo 180.

Použití inhalátoru
Pacient má při inhalaci z inhalátoru stát nebo sedět ve vzpřímené poloze. Je třeba postupovat podle níže uvedených pokynů.
DŮLEŽITÉ: Je nutné, aby kroky 2 až 5 nebyly prováděny příliš rychle:
1. Pacient má sejmout ochranné víčko náustku a zkontrolovat, že náustek je čistý, bez prachu a nečistot nebo jiných cizích předmětů.
2. Pacient má vydechnout pomalu a jak nejvíce je to možné, aby vyprázdnil plíce.
3. Pacient má držet inhalátor ve svislé poloze nádobkou vzhůru, vložit náustek do úst mezi zuby a pevně ho sevřít, ale nekousat. Rty mají obemykat náustek a jazyk má být naplocho pod ním.
4. V tomto okamžiku se pacient má začít pomalu a hluboce nadechovat ústy, dokud nebude mít plíce naplněné vzduchem (nádech by měl trvat 4-5 sekund). Ihned poté, co se začne nadechovat, má pacient pevně zatlačit na horní část tlakového obalu, aby byla uvolněna jedna dávka.
5. Pacient pak má zadržet dech, co nejdéle je to možné, poté vyjmout inhalátor z úst a pomalu vydechnout. Pacient nemá vydechovat do inhalátoru.
6. Pacient má zkontrolovat, že se počítadlo dávek (nebo indikátor dávek) posunulo tak, jak mělo.

K inhalaci druhé dávky má pacient držet inhalátor ve svislé poloze po dobu přibližně 30 sekund a opakovat kroky 2 až 6.

Pokud se po inhalaci objeví obláček mlhy, buď z inhalátoru nebo po stranách úst, je třeba postup zopakovat od kroku 2.

Po použití má pacient uzavřít inhalátor ochranným víčkem náustku a zkontrolovat počítadlo dávek nebo indikátor dávek.

Po inhalaci si pacient má vypláchnout ústa, vykloktat vodou bez jejího spolknutí nebo si vyčistit zuby (viz také bod 4.4).

Kdy si obstarat nový inhalátor
Pacient musí být poučen, aby si obstaral nový inhalátor, když počítadlo dávek nebo indikátor dávek ukazuje číslo 20. Inhalátor musí přestat používat, jakmile počítadlo nebo indikátor ukazuje 0, neboť množství zbylé v nádobce nemusí stačit k uvolnění úplného vstřiku.

Další pokyny pro zvláštní skupiny pacientů
Pro pacienty se slabýma rukama může být snadnější držet inhalátor oběma rukama. V tom případě musí položit oba ukazováky na horní část tlakového obalu a oba palce na dno inhalátoru.

Pacienti, pro něž je obtížné synchronizovat spuštění vstřiku aerosolu s nádechem, mohou použít nástavec AeroChamber Plus. Nástavec musí být správně vyčištěn podle pokynů v příslušné příbalové informaci. Aby bylo zajištěno optimální podání inhalované léčivé látky do plic, musí být pacienti

poučeni svým lékařem nebo lékárníkem o správném používání inhalátoru a nástavce a péči o ně. Lékař nebo lékárník také mají zkontrolovat techniku aplikace, kterou pacienti používají. Správného podání dosáhnou pacienti používající nástavec AeroChamber Plus tak, že se ihned po stisku jednou pomalu a zhluboka nadechnou přes nástavec, bez prodlevy mezi spuštěním vstřiku a nádechem. Případně se mohou pacienti po spuštění vstřiku jednoduše nadechnout a vydechnout (ústy), jak je popsáno v příbalovém letáku k nástavci, čímž dojde k podání léčivého přípravku (viz body 4.4 a 5.2).

Čištění
Při pravidelném každotýdenním čištění inhalátoru mají pacienti odstranit ochranné víčko z náustku a otřít vnitřní a vnější část náustku suchou látkou. Nesmí vyjímat tlakový obal z aplikátoru a k čištění náustku nesmí používat vodu či jiné tekutiny.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Není určeno pro akutní podání

Tento léčivý přípravek není indikován k léčbě akutních epizod bronchospasmu nebo k léčbě akutní exacerbace onemocnění (tj. jako záchranná terapie).

Hypersenzitivita

Po podání byly hlášeny hypersenzitivní reakce časného typu. Pokud se objeví známky svědčící o alergické reakci, zejména angioedém (včetně potíží s dýcháním nebo polykáním, otoku jazyka, rtů a obličeje), kopřivka nebo kožní vyrážka, léčbu je nutno ihned přerušit a zahájit alternativní léčbu.

Paradoxní bronchospasmus

Po podání dávky může vzniknout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zesílením sípání a dyspnoe. Musí být okamžitě léčen podáním rychle působícího úlevového inhalačního bronchodilatancia. Léčbu je nutno ihned přerušit, vyhodnotit stav pacienta a v případě potřeby zahájit alternativní léčbu.

Zhoršení onemocnění

Doporučuje se neukončit léčbu náhle. Pokud pacienti zjistí, že léčba je neúčinná, mají v ní pokračovat, avšak musí vyhledat lékaře. Zvýšení spotřeby úlevových bronchodilatancií je známkou zhoršení základního onemocnění a vyžaduje přehodnocení léčby. Náhlé nebo progresivní zhoršení příznaků je potenciálně život ohrožující a pacient má podstoupit neodkladné lékařské vyšetření.

Kardiovaskulární účinky

V důsledku přítomnosti beta2-agonistů s dlouhodobým účinkem a dlouhodobě působících muskarinových antagonistů se má přípravek Trimbow používat s opatrností u pacientů se srdečními arytmiemi, zejména při atrioventrikulárním bloku třetího stupně a tachyarytmii (zrychlená a/nebo nepravidelná srdeční činnost, včetně fibrilace síní), idiopatické subvalvulární aortální stenóze, hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, závažném srdečním onemocnění (zejména akutním infarktu myokardu, ischemické chorobě srdeční, kongestivním srdečním selhání), okluzivním vaskulárním onemocněním (zejména ateroskleróze), arteriální hypertenzi a aneurysmatu.
Opatrnost je také nutná při léčbě pacientů se známým nebo suspektním prodloužením QTc intervalu (QTc > 450 milisekund u mužů nebo > 470 milisekund u žen), a to jak s tímto onemocněním vrozeným, tak vyvolaným léčivými přípravky. Pacienti, u nichž byla diagnostikována uvedená kardiovaskulární onemocnění, byli z klinických studií přípravku Trimbow vyloučeni. Omezené údaje zjištěné u astmatických pacientů s kardiovaskulárními komorbiditami nebo rizikovými faktory

naznačují, že tito pacienti jsou rovněž vystaveni vyššímu riziku nežádoucích účinků, jako jsou lokální mykotické infekce nebo dysfonie (viz bod 4.8).

Pokud je plánována anestezie halogenovanými anestetiky, musí být zajištěno, že přípravek Trimbow nebude podáván po dobu nejméně 12 hodin před začátkem anestezie, protože existuje riziko srdečních arytmií.

Opatrnost je rovněž nutná při léčbě pacientů, kteří mají tyreotoxikózu, diabetes mellitus, feochromocytom a neléčenou hypokalemii.

Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů léčených inhalačními kortikosteroidy byla pozorována zvýšená incidence pneumonií včetně pneumonií vyžadujících hospitalizaci. Existuje určitý důkaz zvýšeného rizika pneumonie se zvyšující se dávkou steroidů, ale to nebylo přesvědčivě prokázáno ve všech studiích.

Neexistuje přesvědčivý klinický důkaz rozdílů ve velikosti rizika pneumonie uvnitř jednotlivých tříd inhalačních kortikosteroidních přípravků.

Lékaři mají být ostražití s ohledem na možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, jelikož klinické známky těchto infekcí zakryjí příznaky exacerbace CHOPN.

Mezi rizikové faktory pneumonie u pacientů s CHOPN patří kouření v současné době, starší věk, nízký index tělesné hmotnosti (*body mass index, BMI*) a závažná CHOPN.

Účinky systémových kortikosteroidů

Systémové účinky se mohou vyskytnout u jakéhokoli inhalačního kortikosteroidu, zejména při používání vysokých dávek, předepsaných na dlouhou dobu. Denní dávka přípravku Trimbow odpovídá střední dávce inhalačního kortikosteroidu; navíc je mnohem méně pravděpodobné než u perorálně užívaných kortikosteroidů, že se tyto účinky projeví. Mezi možné systémové účinky patří: Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, potlačení funkce nadledvin, zpomalení růstu, snížení kostní minerální denzity a vzácněji řada psychologických nebo behaviorálních účinků zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, depresi nebo agresi (zejména u dětí). Proto je důležité, aby byl pacient pravidelně kontrolován a dávka inhalačního kortikosteroidu snížena na nejnižší dávku, která je pro udržení kontroly astmatu účinná (viz bod 4.2).

Přípravek Trimbow musí být podáván s opatrností pacientům s aktivní nebo klidovou plicní tuberkulózou a pacientům s plísňovými a virovými infekcemi dýchacích cest.

Hypokalemie

Léčba beta2-agonisty může vést k potenciálně závažné hypokalemii. Ta pak může způsobit nežádoucí kardiovaskulární účinky. Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s těžkým onemocněním, protože tento účinek může být zesílen hypoxií. Hypokalemie může být také potencována současnou léčbou jinými léčivými přípravky, které mohou vyvolat hypokalemii, jako jsou deriváty xantinu, steroidy a diuretika (viz bod 4.5).
Opatrnost se také doporučuje při používání několika úlevových bronchodilatancií. V těchto případech se doporučuje monitorovat hladinu draslíku v séru.

Hyperglykemie

Inhalace formoterolu může způsobit zvýšení hladiny glukózy v krvi. Proto u pacientů s diabetem má být podle zavedených pokynů během léčby sledována hladina glukózy v krvi.

Anticholinergní účinek

Glykopyrronium má být užíváno s opatrností u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem, hyperplazií prostaty nebo retencí moči. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích akutního glaukomu s úzkým úhlem a mají být upozorněni, aby ukončili léčbu a ihned kontaktovali lékaře, pokud se objeví jakákoli z těchto známek nebo příznaků.
V důsledku anticholinergních účinků glykopyrronia se navíc dlouhodobé současné podávání s jinými léčivými přípravky s obsahem anticholinergních látek nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu, zvláště pokud je porucha spojena s významným úbytkem tělesné hmotnosti, má být přípravek Trimbow používán pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz bod 5.2). Tito pacienti mají být sledováni s ohledem na možné nežádoucí účinky.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být přípravek Trimbow používán pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz bod 5.2). Tito pacienti mají být sledováni s ohledem na možné nežádoucí účinky.

Prevence orofaryngeálních infekcí

Pacienty je třeba upozornit, že po inhalaci předepsané dávky si mají vypláchnout ústa, vykloktat vodou bez jejího spolknutí nebo si vyčistit zuby, aby se snížilo riziko orofaryngeální kandidové infekce.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Postupné snižování dávky

Lékař má stav pacientů pravidelně přehodnocovat, aby dávky beklometasonu/formoterolu/glykopyrronia zůstávaly optimální a měnily se pouze na základě lékařského doporučení. Dávky se mají titrovat na nejnižší možnou hodnotu, při níž lze symptomy astmatu účinně udržet pod kontrolou.

Obsah ethanolu

Tento léčivý přípravek obsahuje 8,856 mg alkoholu (ethanolu) v jednom vstřiku, což odpovídá 17,712 mg na jednu dávku dvou vstřiků. U zvláště citlivých pacientů, kteří užívají disulfiram nebo metronidazol, je teoreticky možná interakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Vzhledem k tomu, že glykopyrronium se vylučuje převážně ledvinami, mohou se případně vyskytnout interakce s léčivými přípravky, které ovlivňují renální mechanismy vylučování (viz bod 5.2). Účinek inhibice transportérů organických kationtů v ledvinách (s použitím cimetidinu jako zkušebního inhibitoru transportérů OCT2 a MATE1) na metabolismus inhalačního glykopyrronia ukázal omezené

zvýšení jeho celkové systémové expozice (AUC_{0-t}) o 16 % a mírné snížení renální clearance o 20 %, což bylo způsobeno současným podáváním cimetidinu.

Beklometason je méně závislý na metabolismu CYP3A než některé jiné kortikosteroidy a obecně je výskyt interakcí nepravděpodobný. Možnost systémových účinků při souběžném užívání silných inhibitorů CYP3A (např. ritonaviru, kobicistatu) však nelze vyloučit, a proto je nutná zvýšená opatrnost a při používání těchto léčivých přípravků se doporučuje pacienta náležitě sledovat.

Farmakodynamické interakce

Související s formoterolem
U pacientů užívajících inhalační formoterol je třeba se vyhnout podávání beta-blokátorů, které nejsou kardioselektivní (včetně očních kapek). Pokud jsou z naléhavých důvodů podány, účinek formoterolu bude snížen nebo zrušen.

Současné užívání jiných beta-adrenergních léčivých přípravků může mít potenciálně aditivní účinky; proto je při současném předepisování jiných beta-adrenergních léčivých přípravků s formoterolem nutná opatrnost.

Současná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, antihistaminiky, inhibitory monoaminooxidázy, tricyklickými antidepresivy a fenothiaziny může prodloužit QT interval a zvýšit riziko komorové arytmie. Navíc L-dopa, L-tyroxin, oxytocin a alkohol mohou zhoršit srdeční toleranci vůči beta2-sympatomimetikům.

Současná léčba inhibitory monoaminooxidázy, včetně léčivých přípravků s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, může vést k hypertenzním reakcím.

U pacientů, kteří současně podstupují anestezii halogenovanými uhlovodíky, je zvýšené riziko arytmií.

Současná léčba deriváty xanthinu, steroidy nebo diuretiky může potencovat možný hypokalemický účinek beta2-agonistů (viz bod 4.4). U pacientů léčených digitalisovými glykosidy může hypokalemie zvyšovat náchylnost k arytmiím.

Související s glykopyrroniem
Dlouhodobé současné podávání přípravku Trimbow s jinými léčivými přípravky s obsahem anticholinergních látek nebylo studováno, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

K dispozici nejsou zkušenosti s použitím ani důkazy o problémech s bezpečností při použití hnacího plynu norfluran (HFA134a) u člověka během těhotenství nebo kojení. Studie účinku hnacího plynu HFA134a na reprodukční funkci a vývoj zárodku a plodu u zvířat však neodhalily žádné klinicky významné nežádoucí účinky.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Trimbow těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Je známo, že glukokortikoidy mají účinky v časné fázi těhotenství, zatímco beta2-sympatomimetika, jako je formoterol, mají tokolytické účinky. Podávání přípravku Trimbow v těhotenství a během porodu se proto z preventivních důvodů nedoporučuje.

Přípravek Trimbow lze v těhotenství používat pouze v případě, že předpokládaný přínos pro matku je vyšší než potenciální riziko pro plod. Kojenci a novorozenci matek léčených významnými dávkami přípravku mají být sledováni s ohledem na možnost potlačení funkce nadledvin.

Kojení

K dispozici nejsou žádné relevantní klinické údaje o použití přípravku Trimbow u člověka v období kojení.

Glukokortikoidy se vylučují do lidského mateřského mléka. Lze oprávněně předpokládat, že beklometason-dipropionát a jeho metabolity se rovněž vylučují do lidského mateřského mléka. Není známo, zda se formoterol nebo glykopyrronium (a jejich metabolity) vylučují do lidského mateřského mléka, byly ale zjištěny v mateřském mléku kojících zvířat. Anticholinergika jako glykopyrronium by mohla potlačit laktaci.
Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Trimbow.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie přípravku Trimbow u člověka s ohledem na bezpečnost v otázce fertility. Studie na zvířatech prokázaly negativní dopad na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Trimbow nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů s CHOPN nebo astmatem jsou v uvedeném pořadí: dysfonie (0,3 % a 1,5 %) a orální kandidóza (0,8 % a 0,3 %), které jsou obvykle spojeny s použitím inhalačních kortikosteroidů; svalové spazmy (0,4 % a 0,2 %), které mohou být připsány složce beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem; a sucho v ústech (0,4 % a 0,5 %), což je typický anticholinergní účinek.
U astmatických pacientů se nežádoucí účinky zpravidla vyskytovaly vícečetně během prvních 3 měsíců po zahájení léčby a s dlouhodobým používáním byla jejich incidence méně častá (po 6 měsících léčby).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s beklometason-dipropionátem/formoterolem/glykopyrroniem, které se vyskytly během klinických studií a po uvedení přípravku na trh, jakož i nežádoucí účinky uvedené pro jednotlivé látky, které jsou již na trhu, jsou uvedeny níže a seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence.
Frekvence jsou definovány jako: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému podle MedDRA	**Nežádoucí účinek**	**Frekvence**
Infekce a infestace	Pneumonie (u pacientů s CHOPN), faryngitida, orální kandidóza, infekce močových cest[1], nasofaryngitida[1]	Časté
	Chřipka[1], plísňová infekce dutiny ústní, orofaryngeální kandidóza, ezofageální kandidóza, mykotická (oro)faryngitida, sinusitida[1], rinitida[1], gastroenteritida[1], vulvovaginální kandidóza[1]	Méně časté
	Infekce dolních dýchacích cest (plísňové)	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Granulocytopenie[1]	Méně časté
	Trombocytopenie[1]	Velmi vzácné

Třída orgánového systému podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Alergická dermatitida[1]	Méně časté
	Hypersenzitivní reakce, včetně erytému, otok rtů, obličeje, očí a faryngu	Vzácné
Endokrinní poruchy	Potlačení funkce nadledvin[1]	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie, hyperglykemie	Méně časté
	Snížená chuť k jídlu	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Neklid[1]	Méně časté
	Psychomotorická hyperaktivita[1], poruchy spánku[1], úzkost, deprese[1], agrese[1], změny v chování (především u dětí)[1]	Frekvence není známa
	Insomnie	Vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté
	Tremor, závratě, dysgeuzie[1], hypestezie[1]	Méně časté
	Hypersomnie	Vzácné
Poruchy oka	Rozmazané vidění[1] (viz také bod 4.4)	Frekvence není známa
	Glaukom[1], katarakta[1]	Velmi vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Otosalpingitida[1]	Méně časté
Srdeční poruchy	Fibrilace síní, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, tachykardie, tachyarytmie[1], palpitace	Méně časté
	Angina pectoris (stabilní[1] a nestabilní), extrasystoly (komorové[1] a supraventrikulární), nodální rytmus, sinusová bradykardie	Vzácné
Cévní poruchy	Hyperemie[1], zrudnutí[1], hypertenze	Méně časté
	Extravazace krve	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dysfonie	Časté
	Astmatická krize[1], kašel, produktivní kašel[1], podráždění hrdla, epistaxe[1], faryngeální erytém	Méně časté
	Paradoxní bronchospasmus[1], exacerbace astmatu, orofaryngeální bolest, faryngeální zánět, sucho v hrdle	Vzácné
	Dyspnoe[1]	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem[1], sucho v ústech, dysfagie[1], nevolnost, dyspepsie[1], pálení rtů[1], zubní kaz[1], (aftózní) stomatitida	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka[1], kopřivka, pruritus, hyperhidróza[1]	Méně časté
	Angioedém[1]	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové spazmy, myalgie, bolest v končetinách[1], muskuloskeletální bolest na hrudníku[1]	Méně časté
	Zpomalení růstu[1]	Velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Dysurie, retence moči, nefritida[1]	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava[1]	Méně časté
	Astenie	Vzácné
	Periferní edém[1]	Velmi vzácné
Vyšetření	Zvýšený C-reaktivní protein[1], zvýšený počet trombocytů[1], zvýšené volné mastné kyseliny[1], zvýšený inzulin v krvi[1], zvýšení krevní hladiny ketonů v těle[1], snížený kortizol[1]	Méně časté
	Zvýšený krevní tlak[1], snížený krevní tlak[1]	Vzácné
	Snížená kostní denzita[1]	Velmi vzácné

[1] Nežádoucí účinky uvedené v souhrnu údajů o přípravku u alespoň jedné individuální složky, avšak nepozorované jako nežádoucí účinky v klinickém vývoji přípravku Trimbow.

Některé pozorované nežádoucí účinky typicky souvisejí s těmito látkami:

Beklometason-dipropionát
Pneumonie, orální plísňové infekce, plísňové infekce dolních dýchacích cest, dysfonie, podráždění hrdla, hyperglykemie, psychiatrické poruchy, snížený kortizol, rozmazané vidění.

Formoterol
Hypokalemie, hyperglykemie, tremor, palpitace, svalové spazmy, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, zvýšený krevní tlak, snížený krevní tlak, fibrilace síní, tachykardie, tachyarytmie, angina pectoris (stabilní a nestabilní), komorové extrasystoly, nodální rytmus.

Glykopyrronium
Glaukom, fibrilace síní, tachykardie, palpitace, sucho v ústech, zubní kaz, dysurie, retence moči, infekce močových cest.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Trimbow může vyvolat známky a příznaky způsobené farmakologickými účinky jednotlivých složek, včetně těch, k nimž dochází při předávkování jinými beta2-agonisty nebo anticholinergiky, a které jsou v souladu se známými účinky inhalačních kortikosteroidů dané třídy (viz bod 4.4). Pokud dojde k předávkování, pacient má být léčen podpůrnou léčbou za příslušného sledování podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, sympatomimetika v kombinaci s anticholinergiky, včetně trojkombinací s kortikosteroidy.
ATC kód: R03AL09.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Trimbow obsahuje beklometason-dipropionát, formoterol a glykopyrronium (BDP/FF/G) ve formě roztoku vytvářejícího aerosol se zvláště jemnými částicemi s průměrným aerodynamickým průměrem inhalovaných částic (mass median aerodynamic diameter, MMAD) přibližně 1,1 mikrometru a při současné depozici všech tří složek. Aerosolové částice přípravku Trimbow jsou v průměru mnohem menší než částice podané v přípravcích, které nejsou ve formě zvláště jemného aerosolu. U beklometason-dipropionátu to způsobuje mnohem silnější účinek než u přípravků, u kterých při podání nedochází k distribuci zvláště jemných částic (100 mikrogramů beklometason-dipropionátu v přípravku Trimbow se zvláště jemnými částicemi odpovídá 250 mikrogramům beklometason-dipropionátu v přípravku, který není ve formě zvláště jemného aerosolu).

Beklometason-dipropionát
Beklometason-dipropionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách vykazuje glukokortikoidní protizánětlivý účinek v plicích. Glukokortikoidy se široce využívají k supresi zánětu u chronických zánětlivých onemocnění dýchacích cest. Jejich účinek je zprostředkován vazbou na receptory glukokortikoidů v cytoplazmě vedoucí ke zvýšené transkripci genů protizánětlivých proteinů.

Formoterol
Formoterol je selektivní beta2-adrenergní agonista, který vyvolává relaxaci hladkého svalstva bronchů u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Bronchodilatační účinek se dostavuje rychle, během 1–3 minut po inhalaci, a trvá 12 hodin po podání jedné dávky.

Glykopyrronium
Glykopyrronium je dlouhodobě působící antagonista muskarinových receptorů (anticholinergikum) s vysokou afinitou, používaný k inhalaci při bronchodilatační léčbě. Glykopyrronium působí prostřednictvím zablokování bronchokonstrikčního účinku acetylcholinu v buňkách hladkého svalstva dýchacích cest, a vede tedy k rozšíření dýchacích cest. Bylo prokázáno, že glykopyrronium-bromid je antagonista muskarinových receptorů s vysokou afinitou s více než 4násobnou selektivitou pro lidské receptory M3 než pro lidský receptor M2.

Klinická účinnost a bezpečnost

CHOPN
Program klinického vývoje fáze III u CHOPN byl proveden s BDP/FF/G 87/5/9 a zahrnoval dvě 52týdenní studie s aktivní kontrolou. Studie TRILOGY porovnávala BDP/FF/G s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramů v dávce dvou inhalací dvakrát denně (1 368 randomizovaných pacientů). Studie TRINITY porovnávala BDP/FF/G a tiotropium 18 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně; navíc byly účinky porovnávány s magistraliter trojkombinací sestávající z fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramů (což odpovídalo podané dávce 84,6/5,0 mikrogramů), dvě inhalace dvakrát denně, plus tiotropium 18 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně (2 691 randomizovaných pacientů). Obě studie byly prováděny u pacientů s klinickou diagnózou CHOPN se závažným až velmi závažným omezením průtoku vzduchu (FEV_1 méně než 50 % předpokládané hodnoty), se skóre příznaků v testu hodnocení CHOPN (COPD Assessment Test, CAT) 10 nebo více, a nejméně s jednou exacerbací CHOPN v předchozím roce. Dvě studie zařadily přibližně 20 % pacientů, kteří používali nástavec AeroChamber Plus.
Dále byly provedeny dvě studie fáze IIIb s cílem podpořit zjištění o klinické účinnosti a bezpečnosti BDP/FF/G. TRISTAR byla 26týdenní otevřená studie s aktivní kontrolou, která srovnávala BDP/FF/G s magistraliter kombinací sestávající z fixní kombinace flutikason/vilanterol 92/22 mikrogramů prášek k inhalaci, jedna inhalace jednou denně, plus tiotropium 18 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně (1 157 randomizovaných pacientů). TRIBUTE byla 52týdenní studie s aktivní kontrolou, která srovnávala BDP/FF/G s fixní kombinací indakaterol/glykopyrronium 85/43 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně (1 532 randomizovaných pacientů). Obě studie byly provedeny u podobné populace pacientů s CHOPN jako studie TRILOGY a TRINITY.

Snížení počtu exacerbací CHOPN
Ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu BDP/FF/G snižoval četnost středně těžkých/těžkých exacerbací během 52 týdnů o 23 % (četnost 0,41 vs. 0,53 příhod na pacienta/rok; p = 0,005). Ve srovnání s tiotropiem BDP/FF/G snižoval četnost středně těžkých/těžkých exacerbací během 52 týdnů o 20 % (četnost 0,46 vs. 0,57 příhod na pacienta/rok; p = 0,003). Ve srovnání s fixní kombinací indakaterolu a glykopyrronia snižoval BDP/FF/G četnost středně těžkých/těžkých exacerbací během 52 týdnů o 15 % (četnost: 0,50 vs. 0,59 příhod na pacienta/rok; p = 0,043). Ve srovnání s tiotropiem BDP/FF/G také snižoval četnost těžkých exacerbací (tj. mimo středně těžkých exacerbací) o 32 % (četnost 0,067 vs. 0,098 příhod na pacienta/rok; p = 0,017). Při srovnání BDP/FF/G a magistraliter trojkombinace sestávající z beklometason-dipropionátu a fixní kombinace formoterolu plus tiotropium (četnost středně těžkých/těžkých exacerbací: 0,46 vs. 0,45 příhod na pacienta/rok) nebyly pozorovány žádné rozdíly.
Navíc ve srovnání jak s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu, tak s tiotropiem BDP/FF/G významně prodlužoval čas do první exacerbace (poměr rizik 0,80, resp. 0,84; p = 0,020, resp. 0,015), přičemž mezi BDP/FF/G a magistraliter trojkombinací sestávající z beklometason-dipropionátu a fixní kombinace formoterolu plus tiotropium nebyly rozdíly (poměr rizik 1,06).

Účinky na plicní funkci
FEV_1 před podáním dávky
Ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu BDP/FF/G zlepšoval FEV_1 před podáním dávky o 81 ml po 26 týdnech léčby a o 63 ml po 52 týdnech léčby. Ve srovnání s tiotropiem BDP/FF/G zlepšoval FEV_1 před podáním dávky o 51 ml po 26 týdnech léčby a o 61 ml po 52 týdnech léčby. Tato zlepšení byla statisticky významná ($p < 0,001$). Ve srovnání s fixní kombinací indakaterolu a glykopyrronia zlepšil BDP/FF/G průměrnou FEV_1 před podáním dávky během 52týdenní léčebné fáze o 22 ml ($p=0,018$). Podobná zlepšení, ačkoli nebyla statisticky významná, byla pozorována v týdnech 26 a 52.
Při srovnávání BDP/FF/G a magistraliter trojkombinace sestávající z fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu plus tiotropium nebyly zjištěny žádné rozdíly (rozdíl 3 ml v hodnotě FEV_1 před podáním dávky po 52 týdnech léčby).

FEV_1 za 2 hodiny po podání dávky
Ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu, BDP/FF/G významně zlepšoval FEV_1 za 2 hodiny po podání dávky o 117 ml po 26 týdnech léčby a o 103 ml po 52 týdnech léčby ($p < 0,001$). Tento cílový parametr byl měřen pouze ve studii TRILOGY.

Inspirační kapacita (IC)
Ve srovnání s tiotropiem BDP/FF/G významně zlepšoval IC o 39 ml ($p = 0,025$) a 60 ml ($p = 0,001$) po 26, resp. 52 týdnech léčby. Podobné účinky byly pozorovány při porovnání BDP/FF/G s magistraliter trojkombinací. Tento cílový parametr byl měřen pouze ve studii TRINITY.

Výsledky týkající se příznaků
BDP/FF/G významně zlepšoval dyspnoe (měřenou jako fokální skóre indexu přechodné dyspnoe [Transition Dyspnoea Index – TDI]) po 26 týdnech léčby ve srovnání s výchozím stavem (o 1,71 jednotky; $p < 0,001$), avšak upravený průměrný rozdíl oproti fixní kombinaci beklometason-dipropionátu a formoterolu nebyl statisticky významný (0,21 jednotky; $p = 0,160$). Analýza respondérů prokázala, že významně vyšší procento pacientů vykazovalo klinicky významné zlepšení (fokální skóre vyšší nebo rovno 1) po 26 týdnech léčby BDP/FF/G ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu (57,4 % vs. 51,8 %; $p = 0,027$). TDI byl měřen pouze ve studii TRILOGY.
BDP/FF/G rovněž vykazoval ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu s tiotropiem a s fixní kombinací indakaterolu a glykopyrronia statisticky významně příznivější účinky na zlepšení kvality života (měřené jako celkové skóre v dotazníku Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ). Při srovnání BDP/FF/G a magistraliter trojkombinace sestávající z flutikasonu a fixní kombinace vilanterolu plus tiotropium nebyly pozorovány žádné rozdíly. Analýza respondérů prokázala, že významně vyšší procento pacientů vykazovalo klinicky významné zlepšení (snížení oproti výchozí hodnotě větší nebo rovno 4) po 26 a 52 týdnech léčby BDP/FF/G ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu a s tiotropiem.

Astma
Program klinického vývoje fáze III u astmatu zahrnoval dvě randomizované, dvojitě zaslepené studie s aktivní kontrolou trvající 52 týdnů; jedna studie byla provedena se střední dávkou ICS (BDP/FF/G 87/5/9, TRIMARAN), druhá s vysokou dávkou ICS (BDP/FF/G 172/5/9, TRIGGER).

Obě studie byly provedeny u dospělých pacientů s klinickou diagnózou astmatu, jejichž stav nebyl kontrolován duální udržovací léčbou pomocí střední dávky (TRIMARAN) nebo vysoké dávky (TRIGGER) kombinace ICS/LABA (skóre v dotazníku ACQ $7 \geq 1,5$).Aby byli pacienti způsobilí k zařazení, museli mít v předchozím roce alespoň jednu exacerbaci astmatu, jež vyžadovala léčbu systémovými kortikosteroidy, návštěvu na pohotovosti či hospitalizaci.

Studie TRIMARAN srovnávala dvě dávky BDP/FF/G 87/5/9 dvakrát denně (n = 579) se dvěma dávkami fixní kombinace beklometason-dipropionátu (BDP) a formoterolu (FF) 100/6 mikrogramů dvakrát denně (podaná dávka 84,6/5,0) (n = 576). Studie TRIGGER porovnávala dvě dávky BDP/FF/G 172/5/9 dvakrát denně (n = 573) se dvěma dávkami fixní kombinace BDP a FF 200/6 mikrogramů dvakrát denně samotnými (podaná dávka 177,7/5,1) (n = 576) nebo přidanými ke

dvěma dávkám tiotropia 2,5 mikrogramu používaným jednou denně (n = 288) v rámci ramene s otevřenou léčbou magistraliter trojkombinací.

Primárním cílem studií bylo prokázat superioritu buď BDP/FF/G 87/5/9 nebo BDP/FF/G 172/5/9 (dvě inhalace dvakrát denně) ve srovnání s příslušným přípravkem ve fixní dvojkombinaci (střední nebo vysoká dávka ICS/LABA) v rámci koprimárních cílových parametrů (změna hodnoty FEV_1 před podáním dávky v týdnu 26 v porovnání s výchozím stavem a změna četnosti středně těžkých a těžkých exacerbací během 52 týdnů).

Síla studie TRIGGER nebyla nastavena tak, aby umožnila vyhodnocení komparativní účinnosti BDP/FF/G 172/5/9 ve srovnání s BDP/FF + tiotropium 2,5 mikrogramu. Popisné výsledky uvádí tabulka 1.

Medián věku pacientů zařazených do zmíněných dvou pivotních studií byl 54 let. Méně než 20 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších a zhruba 60 % pacientů byly ženy. Během studie používalo nástavec AeroChamber Plus přibližně 16 % (TRIMARAN) a 23 % (TRIGGER) pacientů.

Snížení počtu exacerbací astmatu
Ve studii TRIMARAN snížil BDP/FF/G 87/5/9 v porovnání s fixní kombinací BDP/FF 100/6 mikrogramů významně četnost středně těžkých/těžkých exacerbací (upravený poměr četnosti 0,846, 95 % CI [0,725; 0,987]).

Také ve studii TRIGGER snížil BDP/FF/G 172/5/9 četnost středně těžkých/těžkých exacerbací více než fixní kombinace BDP/FF 200/6 mikrogramů, avšak tento účinek nedosáhl statistické významnosti (upravený poměr četnosti 0,880, 95 % CI [0,751; 1,030], p = 0,11). V důsledku provedení hierarchických testů vedly všechny hodnoty cílových parametrů účinnosti ze studie TRIGGER a předem specifikované analýzy těžkých exacerbací (souhrnné údaje ze studií TRIMARAN a TRIGGER) ke stanovení pouze nominálních p-hodnot (tabulka 1).

Údaje ze studií TRIMARAN a TRIGGER naznačují, že doba do první středně těžké/těžké exacerbace (sekundární cílový parametr) se v rameni s trojkombinací ve srovnání s příslušným ramenem dvojkombinace prodloužila.

Účinky na funkci plic
V obou studiích zlepšil BDP/FF/G 87/5/9 a BDP/FF/G 172/5/9 po 26 týdnech léčby parametry plicní funkce FEV_1 před podáním dávky (koprimární cílový parametr), $peak_{0-3h}$ FEV_1 a ranní maximální výdechový průtok (klíčový sekundární cílový parametr) v porovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramů a 200/6 mikrogramů, v uvedeném pořadí. Všechna zlepšení byla statisticky významná (viz tabulka 1).

Tabulka 1 – Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů

Studie	**TRIMARAN**	**TRIGGER**	
Srovnávané přípravky **n = počet pacientů randomizovaných na léčebné rameno**	**BDP/FF/G 87/5/9 (n = 579) vs. BDP/FF[1] 84,6/5 n = 576)**	**BDP/FF/G 172/5/9 (n = 573) vs. BDP/FF[1] 177,7/5,1 (n = 576)**	**BDP/FF/G 172/5/9 (n = 573) vs. BDP/FF[1] 177,7/5,1 + tiotropium 2,5[2] (n = 288)**
Primární cílové parametry			
FEV_1 před podáním dávky po 26 týdnech (koprimární cílový parametr)			
Léčebný rozdíl	+57 ml	+73 ml	-45 ml
p-hodnota	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
Středně těžké/těžké exacerbace během 52 týdnů (koprimární cílový parametr)			
Upravená četnost na pacienta/rok	1,83 *vs.* 2,16	1,73 *vs.* 1,96	1,73 vs. 1,63
Změna četnosti	-15,4 %	-12,0 %	+7,0 %
p-hodnota	p = 0,033	**p = 0,110 (n.s.)**	p = 0,502*
Klíčové sekundární a sekundární cílové parametry			
$Peak_{0-3h}$ FEV_1 po 26 týdnech (klíčový sekundární cílový parametr)			
Léčebný rozdíl	+84 ml	+105 ml	-33 ml
p-hodnota	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
Ranní maximální výdechový průtok (PEF) během 26 týdnů (klíčový sekundární cílový parametr)			
Léčebný rozdíl	+8 l/min	+8 l/min	-0,2 l/min
p-hodnota	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
Četnost těžkých exacerbací během 52 týdnů, souhrnná analýza (klíčový sekundární cílový parametr)			
Upravená četnost na pacienta/rok	0,24 *vs.* 0,31		n. a.
Změna četnosti	-23,0 %		
p-hodnota	p = 0,008*		
Doba do první středně těžké/těžké exacerbace během 52 týdnů (sekundární cílový parametr)			
Poměr rizik	0,84	0,80	1,03
p-hodnota	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
Doba do první těžké exacerbace během 52 týdnů, souhrnná analýza (sekundární cílový parametr)			
Poměr rizik	0,79		n.a.
p-hodnota	p = 0,011*		

Koprimární cílové parametry (FEV_1 před podáním dávky v týdnu 26 a četnosti středně těžkých a těžkých exacerbací během 52 týdnů) a klíčové sekundární cílové parametry ($peak_{0-3h}$ FEV_1 v týdnu 26, ranní PEF během 26 týdnů a četnost těžkých exacerbací [souhrnná analýza ze studií TRIMARAN a TRIGGER] během 52 týdnů) byly součástí sestupného uzavřeného ověřovacího testovacího procesu, a tedy kontrolované z hlediska multiplicity.

Jelikož hodnocení superiority nedosáhlo u jednoho z koprimárních cílových parametrů ve studii TRIGGER statistické významnosti, výsledky pro cílové parametry účinnosti ze studie TRIGGER a četnost těžkých exacerbací (souhrnná analýza) jsou nominální p-hodnoty a uvádí se zde pro účely popisu.

Protože síla studie TRIGGER nebyla nastavena tak, aby umožnila vyhodnocení komparativní účinnosti BDP/FF/G 172/5/9 ve srovnání s BDP/FF 177,7/5,1 plus tiotropium 2,5 mg, není jasné, zda jsou pozorované rozdíly reálné nebo zda se jedná o náhodný výsledek.

n.a. = není relevantní (not applicable)
n.s. = není statisticky významné (not statistically significant)
[1] = fixní kombinace beklometason-dipropionátu (BDP) a formoterol-fumarátu (FF)
[2] = skupina otevřené léčby magistraliter přípravkem
* = nominální p-hodnoty

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trimbow u všech podskupin pediatrické populace v indikaci CHOPN.
Bezpečnost a účinnost přípravku Trimbow nebyla u dětí a dospívajících do 18 let věku s astmatem dosud stanovena (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Trimbow – fixní kombinace

Systémová expozice beklometason-dipropionátu, formoterolu a glykopyrroniu byla hodnocena ve farmakokinetické studii provedené u zdravých jedinců. Tato studie srovnávala údaje získané po podání jedné dávky přípravku Trimbow (4 inhalace obsahující 100/6/25 mikrogramů, neobchodovaná formulace obsahující dvojnásobek schválené síly glykopyrronia) nebo jedné dávky magistraliter kombinace beklometason-dipropionátu/formoterolu (4 inhalace obsahující 100/6 mikrogramů) plus glykopyrronium (4 inhalace obsahující 25 mikrogramů). Maximální plazmatická koncentrace a systémová expozice hlavnímu účinnému metabolitu beklometason-dipropionátu (beklometason-17-monopropionátu) a formoterolu po podání fixní nebo magistraliter kombinace byly podobné. Maximální plazmatická koncentrace glykopyrronia po podání fixní nebo magistraliter kombinace byla podobná, přičemž po podání přípravku Trimbow byla systémová expozice mírně vyšší než po podání magistraliter kombinace. Tato studie také hodnotila možné farmakokinetické interakce mezi aktivními složkami přípravku Trimbow srovnáním farmakokinetických údajů získaných po podání jedné dávky magistraliter kombinace nebo po podání jedné dávky jednotlivých složek beklometason-dipropionátu/formoterolu nebo glykopyrronia. Farmakokinetická interakce nebyla přesvědčivě prokázána, avšak u magistraliter kombinace byla hladina formoterolu a glykopyrronia přechodně mírně vyšší bezprostředně po podání dávky než po podání jednotlivých složek. Upozorňujeme, že glykopyrronium jako jednotlivá složka v tlakovém inhalátoru s odměřovanými dávkami, který byl použit ve farmakokinetických studiích, není na trhu dostupné.
Proporcionalita dávky u systémové a plicní expozice beklometason-dipropionátu byla hodnocena ve farmakokinetické studii provedené u zdravých jedinců s lékovými formami přípravku Trimbow neuvedenými na trh, které obsahovaly dvojnásobek schválené síly glykopyrronia (podávané v odměřené dávce). Studie porovnávala údaje získané po léčbě jednou dávkou (4 inhalace) přípravku Trimbow 200/6/25 mikrogramů nebo jednou dávkou (4 inhalace) přípravku Trimbow 100/6/25 mikrogramů (ani jedna z lékových forem není dostupná na trhu a obě obsahují dvojnásobek schválené síly glykopyrronia). Léčba přípravkem Trimbow 200/6/25 mikrogramů vedla v porovnání s přípravkem Trimbow 100/6/25 mikrogramů k dvojnásobně vyšší systémové a plicní expozici beklometason-dipropionátu a jeho hlavnímu aktivnímu metabolitu (beklometason-17-monopropionát), což odpovídá různým silám uvedených dvou lékových forem. Systémová a plicní expozice glykopyrroniu a formoterolu byla po těchto dvou způsobech léčby podobná, i když u C_{max} glykopyrronium-bromidu byla pozorována vysoká variabilita.

Srovnání mezi studiemi ukázalo, že farmakokinetika beklometason-17-monopropionátu, formoterolu a glykopyrronia u pacientů s CHOPN, u pacientů s astmatem a u zdravých jedinců je podobná.

Vliv nástavce
Použití přípravku Trimbow s nástavcem AeroChamber Plus u pacientů s CHOPN zvyšovalo plicní dostupnost beklometason-17-monopropionátu, formoterolu a glykopyrronia (maximální plazmatická koncentrace se zvýšila o 15 %, 58 % a 60 %). Celková systémová expozice (měřená jako AUC_{0-t}) byla mírně snížená u beklometason-17-monopropionátu (o 37 %) a formoterolu (o 24 %), zatímco u glykopyrronia byla zvýšená (o 45 %). Viz také bod 4.2.

Vliv poruchy funkce ledvin
Systémová expozice (AUC_{0-t}) beklometason-dipropionátu, jeho metabolitu beklometason-17-monopropionátu a formoterolu nebyla ovlivněna lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin.
U glykopyrronia nebyl zjištěn vliv na subjekty s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin. Bylo

však pozorováno zvýšení celkové systémové expozice až na 2,5násobek u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace pod 30 ml/min/1,73 m^2), a to jako následek významného snížení množství vylučovaného močí (přibližně 90 % snížení renální clearance glykopyrronia). Simulace provedené s použitím farmakokinetického modelu prokázaly, že i při extrémních hodnotách kovariát (tělesná hmotnost nižší než 40 kg a současně glomerulární filtrace nižší než 27 ml/min/1,73 m^2) zůstává expozice léčivým látkám přípravku Trimbow přibližně v 2,5násobném rozsahu ve srovnání s expozicí u typického pacienta, u něhož mají kovariáty hodnotu mediánu.

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát je proléčivo se slabou vazebnou afinitou ke glukokortikoidovému receptoru. Je hydrolyzován esterázovými enzymy na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát, který má silnější lokální protizánětlivý účinek v porovnání s proléčivem beklometason-dipropionátem.

Absorpce, distribuce a biotransformace
Inhalační beklometason-dipropionát se rychle absorbuje plícemi; před absorpcí dochází k jeho rozsáhlé přeměně na beklometason-17-monopropionát prostřednictvím esterázových enzymů, které se nacházejí ve většině tkání. Systémová dostupnost aktivního metabolitu je založena na plicní (36 %) a gastrointestinální absorpci požité dávky. Biologická dostupnost požitého beklometason-dipropionátu je zanedbatelná, přeměna na beklometason-17-monopropionát před vstupem do systémového oběhu však činí 41 % dávky absorbované jako aktivní metabolit. Zvýšení systémové expozice při zvyšování inhalované dávky je přibližně lineární. Absolutní biologická dostupnost po inhalaci činí přibližně 2 % nominální dávky pro nezměněný beklometason-dipropionát a 62 % pro beklometason-17-monopropionát. Po intravenózním podání je distribuce beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu charakterizována vysokou plazmatickou clearance (150, resp. 120 l/hod), s malým distribučním objemem v ustáleném stavu pro beklometason-dipropionát (20 l) a rozsáhlejší tkáňovou distribucí jeho aktivního metabolitu (424 l). Vazba na plazmatické proteiny je středně vysoká.

Eliminace
Beklometason-dipropionát je vylučován hlavně stolicí převážně ve formě polárních metabolitů. Vylučování beklometason-dipropionátu a jeho metabolitů ledvinami je zanedbatelné. Terminální poločas eliminace činí přibližně 0,5 hodiny pro beklometason-dipropionát a 2,7 hodiny pro beklometason-17-monopropionát.

Pacienti s poruchou funkce jater
Farmakokinetika beklometason-dipropionátu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla zkoumána, poněvadž však beklometason-dipropionát prochází velmi rychlým metabolismem zprostředkovaným esterázovými enzymy přítomnými ve střevní tekutině, séru, plicích a játrech, v jehož důsledku vzniká více polárních produktů, tj. beklometason-21-monopropionát, beklometason-17-monopropionát a beklometason, neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivňovala farmakokinetiku a bezpečnostní profil beklometason-dipropionátu.

Formoterol

Absorpce a distribuce
Po inhalaci je formoterol absorbován jak z plic, tak z trávicího traktu. Požitý podíl inhalační dávky po podání inhalátorem s odměřovanými dávkami může být v rozmezí mezi 60 % a 90 %. Nejméně 65 % požitého podílu se absorbuje z gastrointestinálního traktu. Vrcholové plazmatické koncentrace nezměněné léčivé látky se vyskytují během 0,5 až 1 hodiny po perorálním podání. Vazba formoterolu na plazmatické proteiny je 61-64 %, přičemž 34 % je vázáno na albumin. V koncentračním rozmezí dosaženém při terapeutických dávkách nedošlo k nasycení vazby. Eliminační poločas po perorálním podání je 2-3 hodiny. Absorpce formoterolu po inhalaci 12 až 96 mikrogramů je lineární.

Biotransformace
Formoterol je rozsáhle metabolizován. Hlavní cesta zahrnuje přímou konjugaci s fenolovou hydroxylovou skupinou. Konjugace s kyselinou glukuronidovou je neaktivní. Druhá hlavní cesta

zahrnuje O-demethylaci s následnou konjugací na fenolové 2'-hydroxylové skupině. Na O-demethylaci formoterolu se podílejí izoenzymy CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9 cytochromu P450. Za hlavní místo metabolismu jsou považována játra. Formoterol v terapeuticky relevantních koncentracích nezpůsobuje inhibici enzymů CYP450.

Eliminace
Kumulativní vylučování formoterolu močí po jednorázovém inhalačním podání z práškového inhalátoru se lineárně zvyšovalo v rozmezí dávek 12-96 mikrogramů. V průměru bylo vyloučeno 8 % dávky jako nezměněný formoterol a 25 % dávky jako celkový formoterol. Na základě plazmatických koncentrací naměřených po inhalaci jedné dávky 120 mikrogramů u 12 zdravých jedinců bylo stanoveno, že průměrný terminální poločas eliminace činil přibližně 10 hodin. (R,R)- a (S,S)-enantiomery představovaly přibližně 40 %, resp. 60 % nezměněné léčivé látky vylučované do moči. Relativní podíl obou enantiomerů zůstal ve studovaném rozsahu dávek konstantní a po opakovaném podávání nebyla prokázána relativní akumulace jednoho enantiomeru oproti druhému. Po perorálním podání (40 až 80 mikrogramů) přešlo u zdravých jedinců 6 % až 10 % dávky do moči jako nezměněná léčivá látka; až 8 % dávky přešlo do moči jako glukuronid. Celkem 67 % perorální dávky formoterolu se vyloučí do moči (převážně jako metabolity) a zbytek do stolice. Renální clearance formoterolu je 150 ml/min.

Pacienti s poruchou funkce jater
Farmakokinetika formoterolu nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce jater; protože však je formoterol převážně eliminován jaterním metabolismem, lze u pacientů s těžkou poruchou funkce jater očekávat zvýšenou expozici.

Glykopyrronium

Absorpce a distribuce
Glykopyrronium má kvartérní amoniovou strukturu, která omezuje jeho průchod přes biologické membrány a vede k pomalé, proměnlivé a neúplné gastrointestinální absorpci. Po inhalaci glykopyrronia byla biologická dostupnost v plicích 10,5 % (při požití aktivního uhlí), zatímco absolutní biologická dostupnost byla 12,8 % (bez požití aktivního uhlí), což potvrzuje omezenou gastrointestinální absorpci a ukazuje, že více než 80 % systémové expozice glykopyrroniu pocházelo z absorpce plícemi. Po opakované inhalaci dvou denních dávek v rozmezí od 12,5 do 50 mikrogramů z tlakového inhalátoru s odměřovanými dávkami u pacientů s CHOPN vykazovalo glykopyrronium lineární farmakokinetiku s nízkou systémovou akumulací v ustáleném stavu (medián míry akumulace činil 2,2-2,5).
Zdánlivý distribuční objem (V_z) inhalovaného glykopyrronia byl ve srovnání s intravenózní infuzí zvýšený (6 420 l vs. 323 l), což odpovídá pomalejší eliminaci po inhalaci.

Biotransformace
Metabolický vzorec glykopyrronia *in vitro* (u jaterních mikrosomů a hepatocytů člověka, psů, potkanů, myší a králíků) byl u různých živočišných druhů podobný a hlavní metabolickou reakcí byla hydroxylace na fenylovém nebo cyklopentylovém kruhu. Bylo zjištěno, že jediným enzymem zodpovědným za metabolismus glykopyrronia je CYP2D6.

Eliminace
Průměrný eliminační poločas glykopyrronia u zdravých dobrovolníků byl přibližně 6 hodin po intravenózní injekci, zatímco po inhalaci u pacientů s CHOPN se pohyboval v rozmezí od 5 do 12 hodin v ustáleném stavu. Po jednorázové intravenózní injekci glykopyrronia se 40 % dávky během 24 hodin vyloučilo do moči. U pacientů s CHOPN užívajících opakovaně dvakrát denně inhalační glykopyrronium byl podíl dávky vyloučené do moči v rozmezí od 13,0 % do 14,5 % v ustáleném stavu. Střední renální clearance byla podobná v celém rozsahu testovaných dávek i po jednorázové a opakované inhalaci (v rozmezí 281-396 ml/min).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie bezpečnosti

V inhalační studii se psy s telemetrickým zařízením byl hlavním cílovým systémem akutních účinků přípravku Trimbow kardiovaskulární systém (zvýšení srdeční frekvence, snížení krevního tlaku, změny na EKG při vyšších dávkách). Tyto účinky pravděpodobně souvisí zejména s beta2-adrenergní aktivitou formoterolu a antimuskarinovou aktivitou glykopyrronia. Při srovnání s jednotlivými složkami přípravku nebyl prokázán potenciační účinek trojkombinace.

Toxicita po opakovaném podávání

V inhalačních studiích přípravku Trimbow s opakovaným podáváním dávek potkanům a psům po dobu až 13 týdnů souvisely hlavní pozorované změny s účinkem na imunitní systém (pravděpodobně v důsledku systémových kortikosteroidních účinků beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu) a kardiovaskulární systém (pravděpodobně ve vztahu k beta2-adrenergní aktivitě formoterolu a antimuskarinové aktivitě glykopyrronia). Toxikologický profil trojkombinace odpovídal profilu jednotlivých aktivních složek, aniž by došlo k relevantnímu zvýšení toxicity a výskytu neočekávaných nálezů.

Reprodukční a vývojová toxicita

Beklometason-dipropionát/beklometason-17-monopropionát byl považován za látku zodpovídající za účinky v oblasti reprodukční toxicity u potkanů, jako je například snížení míry početí, indexu plodnosti, parametrů časného embryonálního vývoje (ztráta schopnosti zahnízdění oplodněného vajíčka), zpoždění osifikace a zvýšený výskyt viscerálních odchylek. Tokolytické a antimuskarinové účinky připisované beta2-adrenergní aktivitě formoterolu a antimuskarinová aktivita glykopyrronia ovlivňovaly březí potkany v pozdní fázi březosti a/nebo časné fázi laktace, což vedlo ke ztrátám mláďat.

Genotoxicita

Genotoxicita přípravku Trimbow nebyla hodnocena. V systému konvenčních testů však jednotlivé aktivní složky nevykazovaly genotoxickou aktivitu.

Kancerogenita

U přípravku Trimbow nebyly provedeny studie kancerogenity. Ve 104týdenní inhalační studii kancerogenity u potkanů a 26týdenní perorální studii kancerogenity u transgenních myší Tg-rasH2 však nebyl u glykopyrronium-bromidu zaznamenán kancerogenní potenciál. Publikované údaje týkající se dlouhodobých studií provedených s beklometason-dipropionátem a formoterol-fumarátem u potkanů nenaznačují žádný klinicky relevantní kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol
Kyselina chlorovodíková
Norfluran (hnací plyn)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Tlakový obal s obsahem 60 vstřiků

21 měsíců.

Chemická a fyzikální stabilita během používání byla doložena po dobu 2 měsíců při teplotě 25 °C.
Po výdeji lze léčivý přípravek uchovávat nejvýše po dobu 2 měsíců při teplotě do 25 °C.

Tlakový obal s obsahem 120 (balení s 1 obalem nebo vícečetné balení) a 180 vstřiků

22 měsíců.

Chemická a fyzikální stabilita během používání byla doložena po dobu 4 měsíců při teplotě 25 °C.
Po výdeji lze léčivý přípravek uchovávat nejvýše po dobu 4 měsíců při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.
Nevystavujte teplotám nad 50 °C.
Neperforujte tlakový obal.

Před výdejem

Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Podmínky uchovávání po otevření viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tlakový obal (potažený hliník) s dávkovacím ventilem. Tlakový obal je vložen do polypropylenového inhalátoru, jehož součástí je náustek a počítadlo dávek (60 vstřiků nebo 120 vstřiků v tlakovém obalu) nebo indikátor dávek (180 vstřiků v tlakovém obalu), a je dodáván s polypropylenovým ochranným víčkem náustku.

Velikosti balení:
Balení obsahující 1 obal s 60, 120 nebo 180 vstřiky.
Vícečetné balení (multipack) obsahující 240 vstřiků (2 obaly, každý s obsahem 120 vstřiků).
Vícečetné balení (multipack) obsahující 360 vstřiků (3 obaly, každý s obsahem 120 vstřiků).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pro lékárníky:

Zapište datum vydání pacientovi na krabičku.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ 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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. července 2017
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trimbow 172 mikrogramů/5 mikrogramů/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (dávka uvolněná přes náustek) obsahuje beclometasoni dipropionas 172 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 11 mikrogramů).

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 200 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 12,5 mikrogramu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Přípravek Trimbow obsahuje 8,856 mg ethanolu v jednom vstřiku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu

Bezbarvý až nažloutlý kapalný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Udržovací léčba astmatu u dospělých, jejichž stav není dostatečně kontrolován pomocí udržovací kombinované léčby zahrnující beta2-agonistu s dlouhodobým účinkem a vysokou dávku inhalačního kortikosteroidu a kteří v předchozím roce zaznamenali jednu nebo více exacerbací astmatu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka jsou dvě inhalace dvakrát denně.
Maximální dávka jsou dvě inhalace dvakrát denně.

Pacienty je třeba poučit, aby přípravek Trimbow používali každý den, i když nevykazují žádné symptomy.

Pokud se symptomy dostaví v době mezi podáváním dávek, k okamžité úlevě je třeba použít přípravek s inhalačním beta2-agonistou s krátkodobým účinkem.

Při volbě síly zahajovací dávky přípravku Trimbow (87/5/9 mikrogramů nebo 172/5/9 mikrogramů) je třeba vzít v úvahu závažnost onemocnění pacienta, předchozí léčbu astmatu včetně dávky inhalačních kortikosteroidů (ICS) i to, jak pacient v současnosti symptomy astmatu zvládá a jaké je riziko exacerbace v budoucnosti.

Postupné snižování dávky

Lékař má stav pacientů pravidelně přehodnocovat, aby dávky beklometasonu/formoterolu/glykopyrronia zůstávaly optimální a měnily se pouze na základě lékařského doporučení. Dávky se mají titrovat na nejnižší možnou hodnotu, při níž lze symptomy astmatu účinně udržet pod kontrolou.

K dispozici nejsou žádné údaje o účincích převodu ze silného (Trimbow 172/5/9 mikrogramů) na středně silný (Trimbow 87/5/9 mikrogramů) léčivý přípravek obsahující beklometason-dipropionát.

Zvláštní populace

Starší pacienti
U starších pacientů (ve věku 65 let a starším) není potřeba upravovat dávku.

Porucha funkce ledvin
Přípravek Trimbow lze u pacientů s lehkou (glomerulární filtrace [GFR] ≥ 50 až < 80 ml/min/1,73 m^2) až středně těžkou (GFR ≥ 30 až < 50 ml/min/1,73 m^2) poruchou funkce ledvin použít v doporučené dávce. Použití u pacientů s těžkou (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu (GFR < 15 ml/min/1,73 m^2) onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu, zvláště pokud je porucha spojena s významným úbytkem tělesné hmotnosti, má být zvažováno pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater
O podávání přípravku Trimbow pacientům s těžkou poruchou funkce jater (klasifikovanou jako onemocnění třídy C dle Child-Pugha) není dostatek údajů a léčivý přípravek má být u těchto pacientů používán s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Trimbow u pediatrické populace (ve věku do 18 let) nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

K inhalačnímu podání.

Aby bylo zajištěno správné podávání léčivého přípravku, lékař nebo jiný zdravotnický pracovník musí pacientovi ukázat, jak se inhalátor správně používá, a pravidelně kontrolovat správnost pacientem používané inhalační techniky (viz „*Návod k použití*“ uvedený níže). Pacienta je třeba poučit, aby si pečlivě přečetl příbalovou informaci a dodržoval návod k použití uvedený v příbalové informaci.

Tento léčivý přípravek má na zadní straně inhalátoru počítadlo dávek, které ukazuje, kolik vstřiků zbývá. Při každém stisknutí obalu pacientem je uvolněna dávka roztoku (jeden vstřik) a počet uváděný počítadlem se sníží o hodnotu jedné.
Pacienta je třeba informovat, že inhalátor nesmí upustit, protože by mohlo dojít ke snížení hodnoty na počítadle.

Návod k použití

Příprava inhalátoru (priming)
Před prvním použitím inhalátoru má pacient stříknout jeden vstřik do vzduchu, aby se ujistil, že inhalátor pracuje správně (priming). Před prostříknutím tlakového obalu na 60 nebo 120 vstřiků má být na počítadle zobrazena hodnota 61 nebo 121, v uvedeném pořadí. Po prostříknutí má být na počítadle zobrazena hodnota 60 nebo 120.

Použití inhalátoru
Pacient má při inhalaci z inhalátoru stát nebo sedět ve vzpřímené poloze. Je třeba postupovat podle níže uvedených pokynů.
DŮLEŽITÉ: Je nutné, aby kroky 2 až 5 nebyly prováděny příliš rychle:
1. Pacient má sejmout ochranné víčko náustku a zkontrolovat, že náustek je čistý, bez prachu a nečistot nebo jiných cizích předmětů.
2. Pacient má vydechnout pomalu a jak nejvíce je to možné, aby vyprázdnil plíce.
3. Pacient má držet inhalátor ve svislé poloze nádobkou vzhůru, vložit náustek do úst mezi zuby a pevně ho sevřít, ale nekousat. Rty mají obemykat náustek a jazyk má být naplocho pod ním.
4. V tomto okamžiku se pacient má začít pomalu a hluboce nadechovat ústy, dokud nebude mít plíce naplněné vzduchem (nádech by měl trvat 4-5 sekund). Ihned poté, co se začne nadechovat, má pacient pevně zatlačit na horní část tlakového obalu, aby byla uvolněna jedna dávka.
5. Pacient pak má zadržet dech, co nejdéle je to možné, poté vyjmout inhalátor z úst a pomalu vydechnout. Pacient nemá vydechovat do inhalátoru.
6. Pacient má zkontrolovat, že se počítadlo dávek posunulo tak, jak mělo.

K inhalaci druhé dávky má pacient držet inhalátor ve svislé poloze po dobu přibližně 30 sekund a opakovat kroky 2 až 6.

Pokud se po inhalaci objeví obláček mlhy, buď z inhalátoru nebo po stranách úst, je třeba postup zopakovat od kroku 2.

Po použití má pacient uzavřít inhalátor ochranným víčkem náustku a zkontrolovat počítadlo dávek.

Po inhalaci si pacient má vypláchnout ústa, vykloktat vodou bez jejího spolknutí nebo si vyčistit zuby (viz také bod 4.4).

Kdy si obstarat nový inhalátor
Pacient musí být poučen, aby si obstaral nový inhalátor, když počítadlo dávek ukazuje číslo 20. Inhalátor musí přestat používat, jakmile počítadlo ukazuje 0, neboť množství zbylé v nádobce nemusí stačit k uvolnění úplného vstřiku.

Další pokyny pro zvláštní skupiny pacientů
Pro pacienty se slabýma rukama může být snadnější držet inhalátor oběma rukama. V tom případě musí položit oba ukazováky na horní část tlakového obalu a oba palce na dno inhalátoru.

Pacienti, pro něž je obtížné synchronizovat spuštění vstřiku aerosolu s nádechem, mohou použít nástavec AeroChamber Plus. Nástavec musí být správně vyčištěn podle pokynů v příslušné příbalové informaci. Aby bylo zajištěno optimální podání inhalované léčivé látky do plic, musí být pacienti poučeni svým lékařem nebo lékárníkem o správném používání inhalátoru a nástavce a péči o ně. Lékař nebo lékárník také mají zkontrolovat techniku aplikace, kterou pacienti používají. Správného podání dosáhnou pacienti používající nástavec AeroChamber Plus tak, že se ihned po stisku jednou pomalu a zhluboka nadechnou přes nástavec, bez prodlevy mezi spuštěním vstřiku a nádechem. Případně se mohou pacienti po spuštění vstřiku jednoduše nadechnout a vydechnout (ústy), jak je popsáno v příbalovém letáku k nástavci, čímž dojde k podání léčivého přípravku (viz body 4.4 a 5.2).

Čištění
Při pravidelném každotýdenním čištění inhalátoru mají pacienti odstranit ochranné víčko z náustku a otřít vnitřní a vnější část náustku suchou látkou. Nesmí vyjímat tlakový obal z aplikátoru a k čištění náustku nesmí používat vodu či jiné tekutiny.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Není určeno pro akutní podání

Tento léčivý přípravek není indikován k léčbě akutních epizod bronchospasmu nebo k léčbě akutní exacerbace onemocnění (tj. jako záchranná terapie).

Hypersenzitivita

Po podání byly hlášeny hypersenzitivní reakce časného typu. Pokud se objeví známky svědčící o alergické reakci, zejména angioedém (včetně potíží s dýcháním nebo polykáním, otoku jazyka, rtů a obličeje), kopřivka nebo kožní vyrážka, léčbu je nutno ihned přerušit a zahájit alternativní léčbu.

Paradoxní bronchospasmus

Po podání dávky může vzniknout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zesílením sípání a dyspnoe. Musí být okamžitě léčen podáním rychle působícího úlevového inhalačního bronchodilatancia. Léčbu je nutno ihned přerušit, vyhodnotit stav pacienta a v případě potřeby zahájit alternativní léčbu.

Zhoršení onemocnění

Doporučuje se neukončit léčbu náhle. Pokud pacienti zjistí, že léčba je neúčinná, mají v ní pokračovat, avšak musí vyhledat lékaře. Zvýšení spotřeby úlevových bronchodilatancií je známkou zhoršení základního onemocnění a vyžaduje přehodnocení léčby. Náhlé nebo progresivní zhoršení příznaků je potenciálně život ohrožující a pacient má podstoupit neodkladné lékařské vyšetření.

Kardiovaskulární účinky

V důsledku přítomnosti beta2-agonistů s dlouhodobým účinkem a dlouhodobě působících muskarinových antagonistů se má přípravek Trimbow používat s opatrností u pacientů se srdečními arytmiemi, zejména při atrioventrikulárním bloku třetího stupně a tachyarytmii (zrychlená a/nebo nepravidelná srdeční činnost, včetně fibrilace síní), idiopatické subvalvulární aortální stenóze, hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, závažném srdečním onemocnění (zejména akutním infarktu myokardu, ischemické chorobě srdeční, kongestivním srdečním selhání), okluzivním vaskulárním onemocněním (zejména ateroskleróze), arteriální hypertenzi a aneurysmatu.
Opatrnost je také nutná při léčbě pacientů se známým nebo suspektním prodloužením QTc intervalu (QTc > 450 milisekund u mužů nebo > 470 milisekund u žen), a to jak s tímto onemocněním vrozeným, tak vyvolaným léčivými přípravky. Pacienti, u nichž byla diagnostikována uvedená kardiovaskulární onemocnění, byli z klinických studií přípravku Trimbow vyloučeni. Omezené údaje zjištěné u astmatických pacientů s kardiovaskulárními komorbiditami nebo rizikovými faktory naznačují, že tito pacienti jsou rovněž vystaveni vyššímu riziku nežádoucích účinků, jako jsou lokální mykotické infekce nebo dysfonie (viz bod 4.8).

Pokud je plánována anestezie halogenovanými anestetiky, musí být zajištěno, že přípravek Trimbow nebude podáván po dobu nejméně 12 hodin před začátkem anestezie, protože existuje riziko srdečních arytmií.

Opatrnost je rovněž nutná při léčbě pacientů, kteří mají tyreotoxikózu, diabetes mellitus, feochromocytom a neléčenou hypokalemii.

Účinky systémových kortikosteroidů

Systémové účinky se mohou vyskytnout u jakéhokoli inhalačního kortikosteroidu, zejména při používání vysokých dávek, předepsaných na dlouhou dobu. Denní dávka přípravku Trimbow odpovídá vysoké dávce inhalačního kortikosteroidu; navíc je mnohem méně pravděpodobné než u perorálně užívaných kortikosteroidů, že se tyto účinky projeví. Mezi možné systémové účinky patří: Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, potlačení funkce nadledvin, zpomalení růstu, snížení kostní

minerální denzity a vzácněji řada psychologických nebo behaviorálních účinků zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, depresi nebo agresi (zejména u dětí). Proto je důležité, aby byl pacient pravidelně kontrolován a dávka inhalačního kortikosteroidu snížena na nejnižší dávku, která je pro udržení kontroly astmatu účinná (viz bod 4.2).

Přípravek Trimbow musí být podáván s opatrností pacientům s aktivní nebo klidovou plicní tuberkulózou a pacientům s plísňovými a virovými infekcemi dýchacích cest.

Hypokalemie

Léčba beta2-agonisty může vést k potenciálně závažné hypokalemii. Ta pak může způsobit nežádoucí kardiovaskulární účinky. Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s těžkým onemocněním, protože tento účinek může být zesílen hypoxií. Hypokalemie může být také potencována současnou léčbou jinými léčivými přípravky, které mohou vyvolat hypokalemii, jako jsou deriváty xantinu, steroidy a diuretika (viz bod 4.5).
Opatrnost se také doporučuje při používání několika úlevových bronchodilatancií. V těchto případech se doporučuje monitorovat hladinu draslíku v séru.

Hyperglykemie

Inhalace formoterolu může způsobit zvýšení hladiny glukózy v krvi. Proto u pacientů s diabetem má být podle zavedených pokynů během léčby sledována hladina glukózy v krvi.

Anticholinergní účinek

Glykopyrronium má být užíváno s opatrností u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem, hyperplazií prostaty nebo retencí moči. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích akutního glaukomu s úzkým úhlem a mají být upozorněni, aby ukončili léčbu a ihned kontaktovali lékaře, pokud se objeví jakákoli z těchto známek nebo příznaků.
V důsledku anticholinergních účinků glykopyrronia se navíc dlouhodobé současné podávání s jinými léčivými přípravky s obsahem anticholinergních látek nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu, zvláště pokud je porucha spojena s významným úbytkem tělesné hmotnosti, má být přípravek Trimbow používán pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz bod 5.2). Tito pacienti mají být sledováni s ohledem na možné nežádoucí účinky.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být přípravek Trimbow používán pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz bod 5.2). Tito pacienti mají být sledováni s ohledem na možné nežádoucí účinky.

Prevence orofaryngeálních infekcí

Pacienty je třeba upozornit, že po inhalaci předepsané dávky si mají vypláchnout ústa, vykloktat vodou bez jejího spolknutí nebo si vyčistit zuby, aby se snížilo riziko orofaryngeální kandidové infekce.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta,

glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Postupné snižování dávky

Lékař má stav pacientů pravidelně přehodnocovat, aby dávky beklometasonu/formoterolu/glykopyrronia zůstávaly optimální a měnily se pouze na základě lékařského doporučení. Dávky se mají titrovat na nejnižší možnou hodnotu, při níž lze symptomy astmatu účinně udržet pod kontrolou.

K dispozici nejsou žádné údaje o účincích převodu ze silného (Trimbow 172/5/9 mikrogramů) na středně silný (Trimbow 87/5/9 mikrogramů) léčivý přípravek obsahující beklometason-dipropionát (viz bod 4.2).

Obsah ethanolu

Tento léčivý přípravek obsahuje 8,856 mg alkoholu (ethanolu) v jednom vstřiku, což odpovídá 17,712 mg na jednu dávku dvou vstřiků. U zvláště citlivých pacientů, kteří užívají disulfiram nebo metronidazol, je teoreticky možná interakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Vzhledem k tomu, že glykopyrronium se vylučuje převážně ledvinami, mohou se případně vyskytnout interakce s léčivými přípravky, které ovlivňují renální mechanismy vylučování (viz bod 5.2). Účinek inhibice transportérů organických kationtů v ledvinách (s použitím cimetidinu jako zkušebního inhibitoru transportérů OCT2 a MATE1) na metabolismus inhalačního glykopyrronia ukázal omezené zvýšení jeho celkové systémové expozice (AUC_{0-t}) o 16 % a mírné snížení renální clearance o 20 %, což bylo způsobeno současným podáváním cimetidinu.

Beklometason je méně závislý na metabolismu CYP3A než některé jiné kortikosteroidy a obecně je výskyt interakcí nepravděpodobný. Možnost systémových účinků při souběžném užívání silných inhibitorů CYP3A (např. ritonaviru, kobicistatu) však nelze vyloučit, a proto je nutná zvýšená opatrnost a při používání těchto léčivých přípravků se doporučuje pacienta náležitě sledovat.

Farmakodynamické interakce

Související s formoterolem
U pacientů užívajících inhalační formoterol je třeba se vyhnout podávání beta-blokátorů, které nejsou kardioselektivní (včetně očních kapek). Pokud jsou z naléhavých důvodů podány, účinek formoterolu bude snížen nebo zrušen.

Současné užívání jiných beta-adrenergních léčivých přípravků může mít potenciálně aditivní účinky; proto je při současném předepisování jiných beta-adrenergních léčivých přípravků s formoterolem nutná opatrnost.

Současná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, antihistaminiky, inhibitory monoaminooxidázy, tricyklickými antidepresivy a fenothiaziny může prodloužit QT interval a zvýšit riziko komorové arytmie. Navíc L-dopa, L-tyroxin, oxytocin a alkohol mohou zhoršit srdeční toleranci vůči beta2-sympatomimetikům.

Současná léčba inhibitory monoaminooxidázy, včetně léčivých přípravků s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, může vést k hypertenzním reakcím.

U pacientů, kteří současně podstupují anestezii halogenovanými uhlovodíky, je zvýšené riziko arytmií.

Současná léčba deriváty xanthinu, steroidy nebo diuretiky může potencovat možný hypokalemický účinek beta2-agonistů (viz bod 4.4). U pacientů léčených digitalisovými glykosidy může hypokalemie zvyšovat náchylnost k arytmiím.

Související s glykopyrroniem
Dlouhodobé současné podávání přípravku Trimbow s jinými léčivými přípravky s obsahem anticholinergních látek nebylo studováno, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

K dispozici nejsou zkušenosti s použitím ani důkazy o problémech s bezpečností při použití hnacího plynu norfluran (HFA134a) u člověka během těhotenství nebo kojení. Studie účinku hnacího plynu HFA134a na reprodukční funkci a vývoj zárodku a plodu u zvířat však neodhalily žádné klinicky významné nežádoucí účinky.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Trimbow těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Je známo, že glukokortikoidy mají účinky v časné fázi těhotenství, zatímco beta2-sympatomimetika, jako je formoterol, mají tokolytické účinky. Podávání přípravku Trimbow v těhotenství a během porodu se proto z preventivních důvodů nedoporučuje.

Přípravek Trimbow lze v těhotenství používat pouze v případě, že předpokládaný přínos pro matku je vyšší než potenciální riziko pro plod. Kojenci a novorozenci matek léčených významnými dávkami přípravku mají být sledováni s ohledem na možnost potlačení funkce nadledvin.

Pokud je nutná léčba během těhotenství, je třeba použít nejnižší účinnou dávku (viz bod 4.2).

Kojení

K dispozici nejsou žádné relevantní klinické údaje o použití přípravku Trimbow u člověka v období kojení.

Glukokortikoidy se vylučují do lidského mateřského mléka. Lze oprávněně předpokládat, že beklometason-dipropionát a jeho metabolity se rovněž vylučují do lidského mateřského mléka. Není známo, zda se formoterol nebo glykopyrronium (a jejich metabolity) vylučují do lidského mateřského mléka, byly ale zjištěny v mateřském mléku kojících zvířat. Anticholinergika jako glykopyrronium by mohla potlačit laktaci.
Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Trimbow.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie přípravku Trimbow u člověka s ohledem na bezpečnost v otázce fertility. Studie na zvířatech prokázaly negativní dopad na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Trimbow nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů s CHOPN nebo astmatem jsou v uvedeném pořadí: dysfonie (0,3 % a 1,5 %) a orální kandidóza (0,8 % a 0,3 %), které jsou obvykle spojeny

s použitím inhalačních kortikosteroidů; svalové spazmy (0,4 % a 0,2 %), které mohou být připsány složce beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem; a sucho v ústech (0,4 % a 0,5 %), což je typický anticholinergní účinek.
U astmatických pacientů se nežádoucí účinky zpravidla vyskytovaly vícečetně během prvních 3 měsíců po zahájení léčby a s dlouhodobým používáním byla jejich incidence méně častá (po 6 měsících léčby).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s beklometason-dipropionátem/formoterolem/glykopyrroniem, které se vyskytly během klinických studií a po uvedení přípravku na trh, jakož i nežádoucí účinky uvedené pro jednotlivé látky, které jsou již na trhu, jsou uvedeny níže a seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence.
Frekvence jsou definovány jako: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému podle MedDRA	**Nežádoucí účinek**	**Frekvence**
Infekce a infestace	Pneumonie (u pacientů s CHOPN), faryngitida, orální kandidóza, infekce močových cest[1], nasofaryngitida[1]	Časté
	Chřipka[1], plísňová infekce dutiny ústní, orofaryngeální kandidóza, ezofageální kandidóza, mykotická (oro)faryngitida, sinusitida[1], rinitida[1], gastroenteritida[1], vulvovaginální kandidóza[1]	Méně časté
	Infekce dolních dýchacích cest (plísňové)	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Granulocytopenie[1]	Méně časté
	Trombocytopenie[1]	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergická dermatitida[1]	Méně časté
	Hypersenzitivní reakce, včetně erytému, otok rtů, obličeje, očí a faryngu	Vzácné
Endokrinní poruchy	Potlačení funkce nadledvin[1]	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie, hyperglykemie	Méně časté
	Snížená chuť k jídlu	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Neklid[1]	Méně časté
	Psychomotorická hyperaktivita[1], poruchy spánku[1], úzkost, deprese[1], agrese[1], změny v chování (především u dětí)[1]	Frekvence není známa
	Insomnie	Vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté
	Tremor, závratě, dysgeuzie[1], hypestezie[1]	Méně časté
	Hypersomnie	Vzácné
Poruchy oka	Rozmazané vidění[1] (viz také bod 4.4)	Frekvence není známa
	Glaukom[1], katarakta[1]	Velmi vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Otosalpingitida[1]	Méně časté
Srdeční poruchy	Fibrilace síní, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, tachykardie, tachyarytmie[1], palpitace	Méně časté
	Angina pectoris (stabilní[1] a nestabilní), extrasystoly (komorové[1] a supraventrikulární), nodální rytmus, sinusová bradykardie	Vzácné
Cévní poruchy	Hyperemie[1], zrudnutí[1], hypertenze	Méně časté
	Extravazace krve	Vzácné

Třída orgánového systému podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dysfonie	Časté
	Astmatická krize[1], kašel, produktivní kašel[1], podráždění hrdla, epistaxe[1], faryngeální erytém	Méně časté
	Paradoxní bronchospasmus[1], exacerbace astmatu, orofaryngeální bolest, faryngeální zánět, sucho v hrdle	Vzácné
	Dyspnoe[1]	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem[1], sucho v ústech, dysfagie[1], nevolnost, dyspepsie[1], pálení rtů[1], zubní kaz[1], (aftózní) stomatitida	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka[1], kopřivka, pruritus, hyperhidróza[1]	Méně časté
	Angioedém[1]	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové spazmy, myalgie, bolest v končetinách[1], muskuloskeletální bolest na hrudníku[1]	Méně časté
	Zpomalení růstu[1]	Velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Dysurie, retence moči, nefritida[1]	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava[1]	Méně časté
	Astenie	Vzácné
	Periferní edém[1]	Velmi vzácné
Vyšetření	Zvýšený C-reaktivní protein[1], zvýšený počet trombocytů[1], zvýšené volné mastné kyseliny[1], zvýšený inzulin v krvi[1], zvýšení krevní hladiny ketonů v těle[1], snížený kortizol[1]	Méně časté
	Zvýšený krevní tlak[1], snížený krevní tlak[1]	Vzácné
	Snížená kostní denzita[1]	Velmi vzácné

[1] Nežádoucí účinky uvedené v souhrnu údajů o přípravku u alespoň jedné individuální složky, avšak nepozorované jako nežádoucí účinky v klinickém vývoji přípravku Trimbow.

Některé pozorované nežádoucí účinky typicky souvisejí s těmito látkami:

Beklometason-dipropionát
Pneumonie, orální plísňové infekce, plísňové infekce dolních dýchacích cest, dysfonie, podráždění hrdla, hyperglykemie, psychiatrické poruchy, snížený kortizol, rozmazané vidění.

Formoterol
Hypokalemie, hyperglykemie, tremor, palpitace, svalové spazmy, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, zvýšený krevní tlak, snížený krevní tlak, fibrilace síní, tachykardie, tachyarytmie, angina pectoris (stabilní a nestabilní), komorové extrasystoly, nodální rytmus.

Glykopyrronium
Glaukom, fibrilace síní, tachykardie, palpitace, sucho v ústech, zubní kaz, dysurie, retence moči, infekce močových cest.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Trimbow může vyvolat známky a příznaky způsobené farmakologickými účinky jednotlivých složek, včetně těch, k nimž dochází při předávkování jinými beta2-agonisty nebo

anticholinergiky, a které jsou v souladu se známými účinky inhalačních kortikosteroidů dané třídy (viz bod 4.4). Pokud dojde k předávkování, pacient má být léčen podpůrnou léčbou za příslušného sledování podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, sympatomimetika v kombinaci s anticholinergiky, včetně trojkombinací s kortikosteroidy.
ATC kód: R03AL09.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Trimbow obsahuje beklometason-dipropionát, formoterol a glykopyrronium (BDP/FF/G) ve formě roztoku vytvářejícího aerosol se zvláště jemnými částicemi s průměrným aerodynamickým průměrem inhalovaných částic (mass median aerodynamic diameter, MMAD) přibližně 1,1 mikrometru a při současné depozici všech tří složek. Aerosolové částice přípravku Trimbow jsou v průměru mnohem menší než částice podané v přípravcích, které nejsou ve formě zvláště jemného aerosolu. U beklometason-dipropionátu to způsobuje mnohem silnější účinek než u přípravků, u kterých při podání nedochází k distribuci zvláště jemných částic (100 mikrogramů beklometason-dipropionátu v přípravku Trimbow se zvláště jemnými částicemi odpovídá 250 mikrogramům beklometason-dipropionátu v přípravku, který není ve formě zvláště jemného aerosolu).

Beklometason-dipropionát
Beklometason-dipropionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách vykazuje glukokortikoidní protizánětlivý účinek v plicích. Glukokortikoidy se široce využívají k supresi zánětu u chronických zánětlivých onemocnění dýchacích cest. Jejich účinek je zprostředkován vazbou na receptory glukokortikoidů v cytoplazmě vedoucí ke zvýšené transkripci genů protizánětlivých proteinů.

Formoterol
Formoterol je selektivní beta2-adrenergní agonista, který vyvolává relaxaci hladkého svalstva bronchů u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Bronchodilatační účinek se dostavuje rychle, během 1–3 minut po inhalaci, a trvá 12 hodin po podání jedné dávky.

Glykopyrronium
Glykopyrronium je dlouhodobě působící antagonista muskarinových receptorů (anticholinergikum) s vysokou afinitou, používaný k inhalaci při bronchodilatační léčbě. Glykopyrronium působí prostřednictvím zablokování bronchokonstrikčního účinku acetylcholinu v buňkách hladkého svalstva dýchacích cest, a vede tedy k rozšíření dýchacích cest. Bylo prokázáno, že glykopyrronium-bromid je antagonista muskarinových receptorů s vysokou afinitou s více než 4násobnou selektivitou pro lidské receptory M3 než pro lidský receptor M2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Program klinického vývoje fáze III u astmatu zahrnoval dvě randomizované, dvojitě zaslepené studie s aktivní kontrolou trvající 52 týdnů; jedna studie byla provedena se střední dávkou ICS (BDP/FF/G 87/5/9, TRIMARAN), druhá s vysokou dávkou ICS (BDP/FF/G 172/5/9, TRIGGER).

Obě studie byly provedeny u dospělých pacientů s klinickou diagnózou astmatu, jejichž stav nebyl kontrolován duální udržovací léčbou pomocí střední dávky (TRIMARAN) nebo vysoké dávky (TRIGGER) kombinace ICS/LABA (skóre v dotazníku ACQ 7 ≥ 1,5).Aby byli pacienti způsobilí k zařazení, museli mít v předchozím roce alespoň jednu exacerbaci astmatu, jež vyžadovala léčbu systémovými kortikosteroidy, návštěvu na pohotovosti či hospitalizaci.

Studie TRIMARAN srovnávala dvě dávky BDP/FF/G 87/5/9 dvakrát denně (n = 579) se dvěma dávkami fixní kombinace beklometason-dipropionátu (BDP) a formoterolu (FF) 100/6 mikrogramů dvakrát denně (podaná dávka 84,6/5,0) (n = 576). Studie TRIGGER porovnávala dvě dávky BDP/FF/G 172/5/9 dvakrát denně (n = 573) se dvěma dávkami fixní kombinace BDP a FF 200/6 mikrogramů dvakrát denně samotnými (podaná dávka 177,7/5,1) (n = 576) nebo přidanými ke dvěma dávkám tiotropia 2,5 mikrogramu používaným jednou denně (n = 288) v rámci ramene s otevřenou léčbou magistraliter trojkombinací.

Primárním cílem studií bylo prokázat superioritu buď BDP/FF/G 87/5/9 nebo BDP/FF/G 172/5/9 (dvě inhalace dvakrát denně) ve srovnání s příslušným přípravkem ve fixní dvojkombinaci (střední nebo vysoká dávka ICS/LABA) v rámci koprimárních cílových parametrů (změna hodnoty FEV_1 před podáním dávky v týdnu 26 v porovnání s výchozím stavem a změna četnosti středně těžkých a těžkých exacerbací během 52 týdnů).

Síla studie TRIGGER nebyla nastavena tak, aby umožnila vyhodnocení komparativní účinnosti BDP/FF/G 172/5/9 ve srovnání s BDP/FF + tiotropium 2,5 mikrogramu. Popisné výsledky uvádí tabulka 1.

Medián věku pacientů zařazených do zmíněných dvou pivotních studií byl 54 let. Méně než 20 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo starších a zhruba 60 % pacientů byly ženy. Během studie používalo nástavec AeroChamber Plus přibližně 16 % (TRIMARAN) a 23 % (TRIGGER) pacientů.

Snížení počtu exacerbací astmatu
Ve studii TRIMARAN snížil BDP/FF/G 87/5/9 v porovnání s fixní kombinací BDP/FF 100/6 mikrogramů významně četnost středně těžkých/těžkých exacerbací (upravený poměr četnosti 0,846, 95 % CI [0,725; 0,987]).

Také ve studii TRIGGER snížil BDP/FF/G 172/5/9 četnost středně těžkých/těžkých exacerbací více než fixní kombinace BDP/FF 200/6 mikrogramů, avšak tento účinek nedosáhl statistické významnosti (upravený poměr četnosti 0,880, 95 % CI [0,751; 1,030], p = 0,11). V důsledku provedení hierarchických testů vedly všechny hodnoty cílových parametrů účinnosti ze studie TRIGGER a předem specifikované analýzy těžkých exacerbací (souhrnné údaje ze studií TRIMARAN a TRIGGER) ke stanovení pouze nominálních p-hodnot (tabulka 1).

Údaje ze studií TRIMARAN a TRIGGER naznačují, že doba do první středně těžké/těžké exacerbace (sekundární cílový parametr) se v rameni s trojkombinací ve srovnání s příslušným ramenem dvojkombinace prodloužila.

Účinky na funkci plic
V obou studiích zlepšil BDP/FF/G 87/5/9 a BDP/FF/G 172/5/9 po 26 týdnech léčby parametry plicní funkce FEV_1 před podáním dávky (koprimární cílový parametr), $peak_{0-3h}$ FEV_1 a ranní maximální výdechový průtok (klíčový sekundární cílový parametr) v porovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramů a 200/6 mikrogramů, v uvedeném pořadí. Všechna zlepšení byla statisticky významná (viz tabulka 1).

Tabulka 1 – Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů

Studie	**TRIMARAN**	**TRIGGER**	
Srovnávané přípravky **n = počet pacientů randomizovaných na léčebné rameno**	**BDP/FF/G 87/5/9 (n = 579) vs. BDP/FF[1] 84,6/5 n = 576)**	**BDP/FF/G 172/5/9 (n = 573) vs. BDP/FF[1] 177,7/5,1 (n = 576)**	**BDP/FF/G 172/5/9 (n = 573) vs. BDP/FF[1] 177,7/5,1 + tiotropium 2,5[2] (n = 288)**
Primární cílové parametry			
FEV_1 před podáním dávky po 26 týdnech (koprimární cílový parametr)			
Léčebný rozdíl	+57 ml	+73 ml	-45 ml
p-hodnota	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
Středně těžké/těžké exacerbace během 52 týdnů (koprimární cílový parametr)			
Upravená četnost na pacienta/rok	1,83 *vs.* 2,16	1,73 *vs.* 1,96	1,73 vs. 1,63
Změna četnosti	-15,4 %	-12,0 %	+7,0 %
p-hodnota	p = 0,033	**p = 0,110 (n.s.)**	p = 0,502*
Klíčové sekundární a sekundární cílové parametry			
$Peak_{0-3h}$ FEV_1 po 26 týdnech (klíčový sekundární cílový parametr)			
Léčebný rozdíl	+84 ml	+105 ml	-33 ml
p-hodnota	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
Ranní maximální výdechový průtok (PEF) během 26 týdnů (klíčový sekundární cílový parametr)			
Léčebný rozdíl	+8 l/min	+8 l/min	-0,2 l/min
p-hodnota	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
Četnost těžkých exacerbací během 52 týdnů, souhrnná analýza (klíčový sekundární cílový parametr)			
Upravená četnost na pacienta/rok	0,24 *vs.* 0,31		n. a.
Změna četnosti	-23,0 %		
p-hodnota	p = 0,008*		
Doba do první středně těžké/těžké exacerbace během 52 týdnů (sekundární cílový parametr)			
Poměr rizik	0,84	0,80	1,03
p-hodnota	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
Doba do první těžké exacerbace během 52 týdnů, souhrnná analýza (sekundární cílový parametr)			
Poměr rizik	0,79		n.a.
p-hodnota	p = 0,011*		

Koprimární cílové parametry (FEV_1 před podáním dávky v týdnu 26 a četnosti středně těžkých a těžkých exacerbací během 52 týdnů) a klíčové sekundární cílové parametry ($peak_{0-3h}$ FEV_1 v týdnu 26, ranní PEF během 26 týdnů a četnost těžkých exacerbací [souhrnná analýza ze studií TRIMARAN a TRIGGER] během 52 týdnů) byly součástí sestupného uzavřeného ověřovacího testovacího procesu, a tedy kontrolované z hlediska multiplicity.

Jelikož hodnocení superiority nedosáhlo u jednoho z koprimárních cílových parametrů ve studii TRIGGER statistické významnosti, výsledky pro cílové parametry účinnosti ze studie TRIGGER a četnost těžkých exacerbací (souhrnná analýza) jsou nominální p-hodnoty a uvádí se zde pro účely popisu.

Protože síla studie TRIGGER nebyla nastavena tak, aby umožnila vyhodnocení komparativní účinnosti BDP/FF/G 172/5/9 ve srovnání s BDP/FF 177,7/5,1 plus tiotropium 2,5 mg, není jasné, zda jsou pozorované rozdíly reálné nebo zda se jedná o náhodný výsledek.

n.a. = není relevantní (not applicable)
n.s. = není statisticky významné (not statistically significant)
[1] = fixní kombinace beklometason-dipropionátu (BDP) a formoterol-fumarátu (FF)
[2] = skupina otevřené léčby magistraliter přípravkem
* = nominální p-hodnoty

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Trimbow nebyla u dětí a dospívajících do 18 let věku s astmatem dosud stanovena (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Trimbow – fixní kombinace

Systémová expozice beklometason-dipropionátu, formoterolu a glykopyrroniu byla hodnocena ve farmakokinetické studii provedené u zdravých jedinců. Tato studie srovnávala údaje získané po podání jedné dávky přípravku Trimbow (4 inhalace obsahující 100/6/25 mikrogramů, neobchodovaná formulace obsahující dvojnásobek schválené síly glykopyrronia) nebo jedné dávky magistraliter kombinace beklometason-dipropionátu/formoterolu (4 inhalace obsahující 100/6 mikrogramů) plus glykopyrronium (4 inhalace obsahující 25 mikrogramů). Maximální plazmatická koncentrace a systémová expozice hlavnímu účinnému metabolitu beklometason-dipropionátu (beklometason-17-monopropionátu) a formoterolu po podání fixní nebo magistraliter kombinace byly podobné. Maximální plazmatická koncentrace glykopyrronia po podání fixní nebo magistraliter kombinace byla podobná, přičemž po podání přípravku Trimbow byla systémová expozice mírně vyšší než po podání magistraliter kombinace. Tato studie také hodnotila možné farmakokinetické interakce mezi aktivními složkami přípravku Trimbow srovnáním farmakokinetických údajů získaných po podání jedné dávky magistraliter kombinace nebo po podání jedné dávky jednotlivých složek beklometason-dipropionátu/formoterolu nebo glykopyrronia. Farmakokinetická interakce nebyla přesvědčivě prokázána, avšak u magistraliter kombinace byla hladina formoterolu a glykopyrronia přechodně mírně vyšší bezprostředně po podání dávky než po podání jednotlivých složek. Upozorňujeme, že glykopyrronium jako jednotlivá složka v tlakovém inhalátoru s odměřovanými dávkami, který byl použit ve farmakokinetických studiích, není na trhu dostupné.
Proporcionalita dávky u systémové a plicní expozice beklometason-dipropionátu byla hodnocena ve farmakokinetické studii provedené u zdravých jedinců s lékovými formami přípravku Trimbow neuvedenými na trh, které obsahovaly dvojnásobek schválené síly glykopyrronia (podávané v odměřené dávce). Studie porovnávala údaje získané po léčbě jednou dávkou (4 inhalace) přípravku Trimbow 200/6/25 mikrogramů nebo jednou dávkou (4 inhalace) přípravku Trimbow 100/6/25 mikrogramů (ani jedna z lékových forem není dostupná na trhu a obě obsahují dvojnásobek schválené síly glykopyrronia). Léčba přípravkem Trimbow 200/6/25 mikrogramů vedla v porovnání s přípravkem Trimbow 100/6/25 mikrogramů k dvojnásobně vyšší systémové a plicní expozici beklometason-dipropionátu a jeho hlavnímu aktivnímu metabolitu (beklometason-17-monopropionát), což odpovídá různým silám uvedených dvou lékových forem. Systémová a plicní expozice glykopyrroniu a formoterolu byla po těchto dvou způsobech léčby podobná, i když u C_{max} glykopyrronium-bromidu byla pozorována vysoká variabilita.

Srovnání mezi studiemi ukázalo, že farmakokinetika beklometason-17-monopropionátu, formoterolu a glykopyrronia u pacientů s CHOPN, u pacientů s astmatem a u zdravých jedinců je podobná.

Vliv nástavce
Použití přípravku Trimbow s nástavcem AeroChamber Plus u pacientů s astmatem zvyšovalo plicní dostupnost beklometason-17-monopropionátu, formoterolu a glykopyrronia (maximální plazmatická koncentrace se zvýšila o 7 %, 23 % a 34 % v uvedeném pořadí). Celková systémová expozice (měřená jako AUC_{0-t}) byla mírně snížená u beklometason-17-monopropionátu (o 34 %) a formoterolu (o 30 %), zatímco u glykopyrronia byla zvýšená (o 36 %). Viz také bod 4.2.

Vliv poruchy funkce ledvin
Systémová expozice (AUC_{0-t}) beklometason-dipropionátu, jeho metabolitu beklometason-17-monopropionátu a formoterolu nebyla ovlivněna lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin.
U glykopyrronia nebyl zjištěn vliv na subjekty s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin. Bylo však pozorováno zvýšení celkové systémové expozice až na 2,5násobek u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace pod 30 ml/min/1,73 m^2), a to jako následek významného snížení

množství vylučovaného močí (přibližně 90 % snížení renální clearance glykopyrronia). Simulace provedené s použitím farmakokinetického modelu prokázaly, že i při extrémních hodnotách kovariát (tělesná hmotnost nižší než 40 kg a současně glomerulární filtrace nižší než 27 ml/min/1,73 m²) zůstává expozice léčivým látkám přípravku Trimbow přibližně v 2,5násobném rozsahu ve srovnání s expozicí u typického pacienta, u něhož mají kovariáty hodnotu mediánu.

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát je proléčivo se slabou vazebnou afinitou ke glukokortikoidovému receptoru. Je hydrolyzován esterázovými enzymy na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát, který má silnější lokální protizánětlivý účinek v porovnání s proléčivem beklometason-dipropionátem.

Absorpce, distribuce a biotransformace
Inhalační beklometason-dipropionát se rychle absorbuje plícemi; před absorpcí dochází k jeho rozsáhlé přeměně na beklometason-17-monopropionát prostřednictvím esterázových enzymů, které se nacházejí ve většině tkání. Systémová dostupnost aktivního metabolitu je založena na plicní (36 %) a gastrointestinální absorpci požité dávky. Biologická dostupnost požitého beklometason-dipropionátu je zanedbatelná, přeměna na beklometason-17-monopropionát před vstupem do systémového oběhu však činí 41 % dávky absorbované jako aktivní metabolit. Zvýšení systémové expozice při zvyšování inhalované dávky je přibližně lineární. Absolutní biologická dostupnost po inhalaci činí přibližně 2 % nominální dávky pro nezměněný beklometason-dipropionát a 62 % pro beklometason-17-monopropionát. Po intravenózním podání je distribuce beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu charakterizována vysokou plazmatickou clearance (150, resp. 120 l/hod), s malým distribučním objemem v ustáleném stavu pro beklometason-dipropionát (20 l) a rozsáhlejší tkáňovou distribucí jeho aktivního metabolitu (424 l). Vazba na plazmatické proteiny je středně vysoká.

Eliminace
Beklometason-dipropionát je vylučován hlavně stolicí převážně ve formě polárních metabolitů. Vylučování beklometason-dipropionátu a jeho metabolitů ledvinami je zanedbatelné. Terminální poločas eliminace činí přibližně 0,5 hodiny pro beklometason-dipropionát a 2,7 hodiny pro beklometason-17-monopropionát.

Pacienti s poruchou funkce jater
Farmakokinetika beklometason-dipropionátu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla zkoumána, poněvadž však beklometason-dipropionát prochází velmi rychlým metabolismem zprostředkovaným esterázovými enzymy přítomnými ve střevní tekutině, séru, plicích a játrech, v jehož důsledku vzniká více polárních produktů, tj. beklometason-21-monopropionát, beklometason-17-monopropionát a beklometason, neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivňovala farmakokinetiku a bezpečnostní profil beklometason-dipropionátu.

Formoterol

Absorpce a distribuce
Po inhalaci je formoterol absorbován jak z plic, tak z trávicího traktu. Požitý podíl inhalační dávky po podání inhalátorem s odměřovanými dávkami může být v rozmezí mezi 60 % a 90 %. Nejméně 65 % požitého podílu se absorbuje z gastrointestinálního traktu. Vrcholové plazmatické koncentrace nezměněné léčivé látky se vyskytují během 0,5 až 1 hodiny po perorálním podání. Vazba formoterolu na plazmatické proteiny je 61-64 %, přičemž 34 % je vázáno na albumin. V koncentračním rozmezí dosaženém při terapeutických dávkách nedošlo k nasycení vazby. Eliminační poločas po perorálním podání je 2-3 hodiny. Absorpce formoterolu po inhalaci 12 až 96 mikrogramů je lineární.

Biotransformace
Formoterol je rozsáhle metabolizován. Hlavní cesta zahrnuje přímou konjugaci s fenolovou hydroxylovou skupinou. Konjugace s kyselinou glukuronidovou je neaktivní. Druhá hlavní cesta zahrnuje O-demethylaci s následnou konjugací na fenolové 2'-hydroxylové skupině. Na O-demethylaci formoterolu se podílejí izoenzymy CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9 cytochromu P450. Za

hlavní místo metabolismu jsou považována játra. Formoterol v terapeuticky relevantních koncentracích nezpůsobuje inhibici enzymů CYP450.

Eliminace
Kumulativní vylučování formoterolu močí po jednorázovém inhalačním podání z práškového inhalátoru se lineárně zvyšovalo v rozmezí dávek 12-96 mikrogramů. V průměru bylo vyloučeno 8 % dávky jako nezměněný formoterol a 25 % dávky jako celkový formoterol. Na základě plazmatických koncentrací naměřených po inhalaci jedné dávky 120 mikrogramů u 12 zdravých jedinců bylo stanoveno, že průměrný terminální poločas eliminace činil přibližně 10 hodin. (R,R)- a (S,S)-enantiomery představovaly přibližně 40 %, resp. 60 % nezměněné léčivé látky vylučované do moči. Relativní podíl obou enantiomerů zůstal ve studovaném rozsahu dávek konstantní a po opakovaném podávání nebyla prokázána relativní akumulace jednoho enantiomeru oproti druhému. Po perorálním podání (40 až 80 mikrogramů) přešlo u zdravých jedinců 6 % až 10 % dávky do moči jako nezměněná léčivá látka; až 8 % dávky přešlo do moči jako glukuronid. Celkem 67 % perorální dávky formoterolu se vyloučí do moči (převážně jako metabolity) a zbytek do stolice. Renální clearance formoterolu je 150 ml/min.

Pacienti s poruchou funkce jater
Farmakokinetika formoterolu nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce jater; protože však je formoterol převážně eliminován jaterním metabolismem, lze u pacientů s těžkou poruchou funkce jater očekávat zvýšenou expozici.

Glykopyrronium

Absorpce a distribuce
Glykopyrronium má kvartérní amoniovou strukturu, která omezuje jeho průchod přes biologické membrány a vede k pomalé, proměnlivé a neúplné gastrointestinální absorpci. Po inhalaci glykopyrronia byla biologická dostupnost v plicích 10,5 % (při požití aktivního uhlí), zatímco absolutní biologická dostupnost byla 12,8 % (bez požití aktivního uhlí), což potvrzuje omezenou gastrointestinální absorpci a ukazuje, že více než 80 % systémové expozice glykopyrroniu pocházelo z absorpce plícemi. Po opakované inhalaci dvou denních dávek v rozmezí od 12,5 do 50 mikrogramů z tlakového inhalátoru s odměřovanými dávkami u pacientů s CHOPN vykazovalo glykopyrronium lineární farmakokinetiku s nízkou systémovou akumulací v ustáleném stavu (medián míry akumulace činil 2,2-2,5).
Zdánlivý distribuční objem (V_z) inhalovaného glykopyrronia byl ve srovnání s intravenózní infuzí zvýšený (6 420 l vs. 323 l), což odpovídá pomalejší eliminaci po inhalaci.

Biotransformace
Metabolický vzorec glykopyrronia *in vitro* (u jaterních mikrosomů a hepatocytů člověka, psů, potkanů, myší a králíků) byl u různých živočišných druhů podobný a hlavní metabolickou reakcí byla hydroxylace na fenylovém nebo cyklopentylovém kruhu. Bylo zjištěno, že jediným enzymem zodpovědným za metabolismus glykopyrronia je CYP2D6.

Eliminace
Průměrný eliminační poločas glykopyrronia u zdravých dobrovolníků byl přibližně 6 hodin po intravenózní injekci, zatímco po inhalaci u pacientů s CHOPN se pohyboval v rozmezí od 5 do 12 hodin v ustáleném stavu. Po jednorázové intravenózní injekci glykopyrronia se 40 % dávky během 24 hodin vyloučilo do moči. U pacientů s CHOPN užívajících opakovaně dvakrát denně inhalační glykopyrronium byl podíl dávky vyloučené do moči v rozmezí od 13,0 % do 14,5 % v ustáleném stavu. Střední renální clearance byla podobná v celém rozsahu testovaných dávek i po jednorázové a opakované inhalaci (v rozmezí 281-396 ml/min).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie bezpečnosti

V inhalační studii se psy s telemetrickým zařízením byl hlavním cílovým systémem akutních účinků přípravku Trimbow kardiovaskulární systém (zvýšení srdeční frekvence, snížení krevního tlaku, změny na EKG při vyšších dávkách). Tyto účinky pravděpodobně souvisí zejména s beta2-adrenergní aktivitou formoterolu a antimuskarinovou aktivitou glykopyrronia. Při srovnání s jednotlivými složkami přípravku nebyl prokázán potenciační účinek trojkombinace.

Toxicita po opakovaném podávání

V inhalačních studiích přípravku Trimbow s opakovaným podáváním dávek potkanům a psům po dobu až 13 týdnů souvisely hlavní pozorované změny s účinkem na imunitní systém (pravděpodobně v důsledku systémových kortikosteroidních účinků beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu) a kardiovaskulární systém (pravděpodobně ve vztahu k beta2-adrenergní aktivitě formoterolu a antimuskarinové aktivitě glykopyrronia). Toxikologický profil trojkombinace odpovídal profilu jednotlivých aktivních složek, aniž by došlo k relevantnímu zvýšení toxicity a výskytu neočekávaných nálezů.

Reprodukční a vývojová toxicita

Beklometason-dipropionát/beklometason-17-monopropionát byl považován za látku zodpovídající za účinky v oblasti reprodukční toxicity u potkanů, jako je například snížení míry početí, indexu plodnosti, parametrů časného embryonálního vývoje (ztráta schopnosti zahnízdění oplodněného vajíčka), zpoždění osifikace a zvýšený výskyt viscerálních odchylek. Tokolytické a antimuskarinové účinky připisované beta2-adrenergní aktivitě formoterolu a antimuskarinová aktivita glykopyrronia ovlivňovaly březí potkany v pozdní fázi březosti a/nebo časné fázi laktace, což vedlo ke ztrátám mláďat.

Genotoxicita

Genotoxicita přípravku Trimbow nebyla hodnocena. V systému konvenčních testů však jednotlivé aktivní složky nevykazovaly genotoxickou aktivitu.

Kancerogenita

U přípravku Trimbow nebyly provedeny studie kancerogenity. Ve 104týdenní inhalační studii kancerogenity u potkanů a 26týdenní perorální studii kancerogenity u transgenních myší Tg-rasH2 však nebyl u glykopyrronium-bromidu zaznamenán kancerogenní potenciál. Publikované údaje týkající se dlouhodobých studií provedených s beklometason-dipropionátem a formoterol-fumarátem u potkanů nenaznačují žádný klinicky relevantní kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol
Kyselina chlorovodíková
Norfluran (hnací plyn)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Tlakový obal s obsahem 60 vstřiků

20 měsíců.

Chemická a fyzikální stabilita během používání byla doložena po dobu 2 měsíců při teplotě 25 °C.
Po výdeji lze léčivý přípravek uchovávat nejvýše po dobu 2 měsíců při teplotě do 25 °C.

Tlakový obal s obsahem 120 vstřiků

21 měsíců.

Chemická a fyzikální stabilita během používání byla doložena po dobu 3 měsíců při teplotě 25 °C.
Po výdeji lze léčivý přípravek uchovávat nejvýše po dobu 3 měsíců při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.
Nevystavujte teplotám nad 50 °C.
Neperforujte tlakový obal.

Balení obsahující 1 obal (60 vstřiků nebo 120 vstřiků)

Před výdejem
Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Podmínky uchovávání po otevření viz bod 6.3.

Vícečetná balení obsahující 2 nebo 3 obaly (každý s obsahem 120 vstřiků)

Před výdejem a po něm
Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).
Před použitím mají pacienti na několik minut vyjmout inhalátor z chladničky, aby se roztok ohřál.

Podmínky uchovávání po otevření viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tlakový obal (potažený hliník) s dávkovacím ventilem. Tlakový obal je vložen do polypropylenového inhalátoru, jehož součástí je náustek a počítadlo dávek (60 vstřiků nebo 120 vstřiků v tlakovém obalu), a je dodáván s polypropylenovým ochranným víčkem náustku.

Velikosti balení:
Balení obsahující 1 obal s 60 nebo 120 vstřiky.
Vícečetné balení (multipack) obsahující 240 vstřiků (2 obaly, každý s obsahem 120 vstřiků).
Vícečetné balení (multipack) obsahující 360 vstřiků (3 obaly, každý s obsahem 120 vstřiků).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pro lékárníky:

Zapište datum vydání pacientovi na krabičku.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. července 2017
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trimbow 88 mikrogramů/5 mikrogramů/9 mikrogramů prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (dávka uvolněná přes náustek) obsahuje beclometasoni dipropionas 88 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 11 mikrogramů).

Jedna odměřená dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 12,5 mikrogramu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna inhalace obsahuje 9,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci

Bílý nebo téměř bílý prášek v bílém inhalátoru (NEXThaler).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Udržovací léčba u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), u nichž léčba kombinací inhalačního kortikosteroidu a beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem nebo kombinací beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem a dlouhodobě působícího muskarinového antagonisty není dostatečná (účinky na kontrolu příznaků a prevenci exacerbací – viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka jsou dvě inhalace dvakrát denně.
Maximální dávka jsou dvě inhalace dvakrát denně.

Zvláštní populace

Starší pacienti
U starších pacientů (ve věku 65 let a starším) není potřeba upravovat dávku.

Porucha funkce ledvin
Přípravek Trimbow lze u pacientů s lehkou (glomerulární filtrace [GFR] ≥ 50 až < 80 ml/min/1,73 m^2) až středně těžkou (GFR ≥ 30 až < 50 ml/min/1,73 m^2) poruchou funkce ledvin použít v doporučené dávce. Použití u pacientů s těžkou (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu (GFR < 15 ml/min/1,73 m^2) onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu, zvláště

pokud je porucha spojena s významným úbytkem tělesné hmotnosti, má být zvažováno pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater
O podávání přípravku Trimbow pacientům s těžkou poruchou funkce jater (klasifikovanou jako třída C dle Child-Pugha) není dostatek údajů a léčivý přípravek má být u těchto pacientů používán s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace
Použití přípravku Trimbow u pediatrické populace (do věku 18 let) v indikaci chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) není relevantní.

Způsob podání

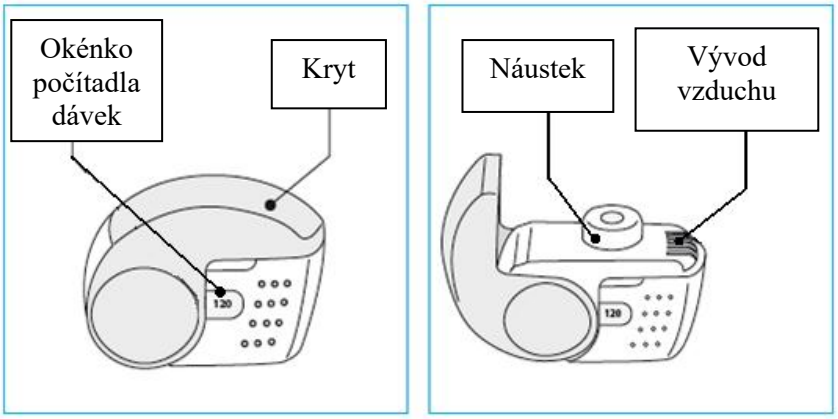
K inhalačnímu podání.

Inhalátor se aktivuje dechem. Aby bylo zajištěno správné podávání léčivého přípravku, lékař nebo jiný zdravotnický pracovník musí pacientovi ukázat, jak se inhalátor správně používá, a pravidelně kontrolovat správnost pacientem používané inhalační techniky (viz „*Návod k použití*“ uvedený níže).

Pacienta je třeba poučit, aby si pečlivě přečetl příbalovou informaci a dodržoval návod k použití uvedený v příbalové informaci.

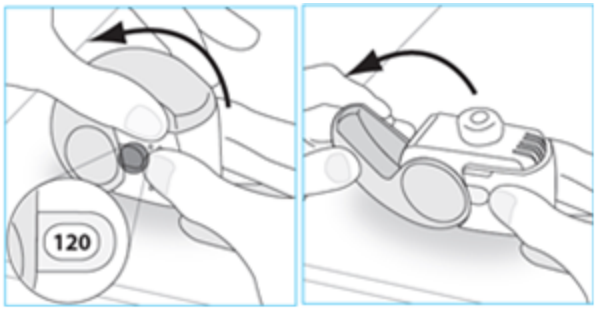
Po každé inhalaci si pacient má vypláchnout ústa, vykloktat vodou bez jejího spolknutí nebo si vyčistit zuby (viz bod 4.4).

Návod k použití



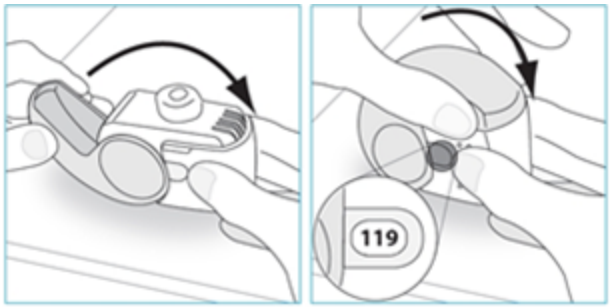
Informujte pacienta, že při zahájení používání nového inhalátoru má postupovat následovně
- Není-li váček zatavený nebo je poškozený nebo pokud inhalátor vypadá rozbitý nebo poškozený, pacient jej má vrátit lékárníkovi, který mu jej vydal, a požádat o nový.
- Na štítek na krabičce má pacient zapsat datum, kdy byl váček otevřen.
- Okénko počítadla dávek musí ukazovat „120“. Jestliže je zobrazené číslo menší než „120“, pacient má inhalátor vrátit osobě, která mu jej vydala, a požádat o nový.

Použití inhalátoru
Při inhalaci z inhalátoru má pacient stát nebo sedět ve vzpřímené poloze. Dále má postupovat podle níže uvedených kroků.
1. Pacient má držet inhalátor v poloze na výšku, zkontrolovat číslo udávající počet dávek (kterékoli číslo mezi „1“ a „120“ značí, že v inhalátoru zbývají dávky) a zcela otevřít kryt.



2. Pacient má vydechnout pomalu a jak nejvíce je to možné, aby vyprázdnil plíce.
3. Pacient má rty obemknout náustek tak, aby nezakryl vývod vzduchu ani do něj nevydechoval.
4. Pacient se má silou a hluboce nadechnout ústy. Při podání dávky může vnímat určitou příchuť nebo slyšet či pocítit kliknutí.

5. Poté má pacient vyjmout inhalátor z úst, zadržet dech, jak nejdéle je to možné (po dobu 5-10 sekund), a pak pomalu vydechnout. Nemá vydechovat do inhalátoru.
6. Po použití má pacient umístit inhalátor znovu do polohy na výšku, zcela zavřít kryt a zkontrolovat počítadlo dávek, aby se ujistil, že se počet o jednu dávku snížil.



7. Pokud si má pacient podat další dávku, je třeba, aby zopakoval kroky 1–6.

POZNÁMKA: Počet inhalací zobrazený v okénku na plášti inhalátoru se při zavření krytu nesníží, jestliže se pacient skrze inhalátor nenadechl. Pacienta je třeba poučit, aby kryt inhalátoru otevíral jen tehdy, je-li to nutné. Pokud pacient inhalátor otevřel, avšak neinhaloval, a kryt pak znovu zavřel, dávka se přesune zpět do nádržky s práškem uvnitř inhalátoru; následující dávku je možné bezpečně inhalovat.

Čištění
Pravidelné čištění inhalátoru není za normálních okolností nutné. Pacient může inhalátor po použití očistit suchým hadříkem nebo papírovým ubrouskem, nikoli však vodou ani jinou tekutinou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Není určeno pro akutní podání

Tento léčivý přípravek není indikován k léčbě akutních epizod bronchospasmu nebo k léčbě akutní exacerbace onemocnění (tj. jako záchranná terapie).

Hypersenzitivita

Po podání byly hlášeny hypersenzitivní reakce časného typu. Pokud se objeví známky svědčící o alergické reakci, zejména angioedém (včetně potíží s dýcháním nebo polykáním, otoku jazyka, rtů a obličeje), kopřivka nebo kožní vyrážka, léčbu je nutno ihned přerušit a zahájit alternativní léčbu.

Paradoxní bronchospasmus

Po podání dávky může vzniknout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zesílením sípání a dyspnoe. Musí být okamžitě léčen podáním rychle působícího úlevového inhalačního bronchodilatancia. Léčbu je nutno ihned přerušit, vyhodnotit stav pacienta a v případě potřeby zahájit alternativní léčbu.

Zhoršení onemocnění

Doporučuje se neukončit léčbu náhle. Pokud pacienti zjistí, že léčba je neúčinná, mají v ní pokračovat, avšak musí vyhledat lékaře. Zvýšení spotřeby úlevových bronchodilatancií je známkou zhoršení základního onemocnění a vyžaduje přehodnocení léčby. Náhlé nebo progresivní zhoršení příznaků je potenciálně život ohrožující a pacient má podstoupit neodkladné lékařské vyšetření.

Kardiovaskulární účinky

V důsledku přítomnosti beta2-agonistů s dlouhodobým účinkem a dlouhodobě působících muskarinových antagonistů se má přípravek Trimbow používat s opatrností u pacientů se srdečními arytmiemi, zejména při atrioventrikulárním bloku třetího stupně a tachyarytmii (zrychlená a/nebo nepravidelná srdeční činnost, včetně fibrilace síní), idiopatické subvalvulární aortální stenóze, hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, závažném srdečním onemocnění (zejména akutním infarktu myokardu, ischemické chorobě srdeční, kongestivním srdečním selhání), okluzivním vaskulárním onemocněním (zejména ateroskleróze), arteriální hypertenzi a aneurysmatu.
Opatrnost je také nutná při léčbě pacientů se známým nebo suspektním prodloužením QTc intervalu (QTc > 450 milisekund u mužů nebo > 470 milisekund u žen), a to jak s tímto onemocněním vrozeným, tak vyvolaným léčivými přípravky. Pacienti, u nichž byla diagnostikována uvedená kardiovaskulární onemocnění, byli z klinických studií přípravku Trimbow vyloučeni.

Pokud je plánována anestezie halogenovanými anestetiky, musí být zajištěno, že přípravek Trimbow nebude podáván po dobu nejméně 12 hodin před začátkem anestezie, protože existuje riziko srdečních arytmií.

Opatrnost je rovněž nutná při léčbě pacientů, kteří mají tyreotoxikózu, diabetes mellitus, feochromocytom a neléčenou hypokalemii.

Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů léčených inhalačními kortikosteroidy byla pozorována zvýšená incidence pneumonií včetně pneumonií vyžadujících hospitalizaci. Existuje určitý důkaz zvýšeného rizika pneumonie se zvyšující se dávkou steroidů, ale to nebylo přesvědčivě prokázáno ve všech studiích.

Neexistuje přesvědčivý klinický důkaz rozdílů ve velikosti rizika pneumonie uvnitř jednotlivých tříd inhalačních kortikosteroidních přípravků.

Lékaři mají být ostražití s ohledem na možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, jelikož klinické známky těchto infekcí zakryjí příznaky exacerbace CHOPN.

Mezi rizikové faktory pneumonie u pacientů s CHOPN patří kouření v současné době, starší věk, nízký index tělesné hmotnosti (*body mass index, BMI*) a závažná CHOPN.

Účinky systémových kortikosteroidů

Systémové účinky se mohou vyskytnout u jakéhokoli inhalačního kortikosteroidu, zejména při používání vysokých dávek, předepsaných na dlouhou dobu. Denní dávka přípravku Trimbow odpovídá střední dávce inhalačního kortikosteroidu; navíc je mnohem méně pravděpodobné než u perorálně užívaných kortikosteroidů, že se tyto účinky projeví. Mezi možné systémové účinky patří: Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, potlačení funkce nadledvin, zpomalení růstu, snížení kostní minerální denzity a vzácněji řada psychologických nebo behaviorálních účinků zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, depresi nebo agresi (zejména u dětí). Proto je důležité, aby byl pacient pravidelně kontrolován.

Přípravek Trimbow musí být podáván s opatrností pacientům s aktivní nebo klidovou plicní tuberkulózou a pacientům s plísňovými a virovými infekcemi dýchacích cest.

Hypokalemie

Léčba beta2-agonisty může vést k potenciálně závažné hypokalemii. Ta pak může způsobit nežádoucí kardiovaskulární účinky. Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s těžkým onemocněním, protože tento účinek může být zesílen hypoxií. Hypokalemie může být také potencována současnou léčbou jinými léčivými přípravky, které mohou vyvolat hypokalemii, jako jsou deriváty xantinu, steroidy a diuretika (viz bod 4.5).
Opatrnost se také doporučuje při používání několika úlevových bronchodilatancií. V těchto případech se doporučuje monitorovat hladinu draslíku v séru.

Hyperglykemie

Inhalace formoterolu může způsobit zvýšení hladiny glukózy v krvi. Proto u pacientů s diabetem má být podle zavedených pokynů během léčby sledována hladina glukózy v krvi.

Anticholinergní účinek

Glykopyrronium má být užíváno s opatrností u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem, hyperplazií prostaty nebo retencí moči. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích akutního glaukomu s úzkým úhlem a mají být upozorněni, aby ukončili léčbu a ihned kontaktovali lékaře, pokud se objeví jakákoli z těchto známek nebo příznaků.
V důsledku anticholinergních účinků glykopyrronia se navíc dlouhodobé současné podávání s jinými léčivými přípravky s obsahem anticholinergních látek nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu, zvláště pokud je porucha spojena s významným úbytkem tělesné hmotnosti, má být přípravek Trimbow používán pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz bod 5.2). Tito pacienti mají být sledováni s ohledem na možné nežádoucí účinky.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být přípravek Trimbow používán pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz bod 5.2). Tito pacienti mají být sledováni s ohledem na možné nežádoucí účinky.

Prevence orofaryngeálních infekcí

Pacienty je třeba upozornit, že po inhalaci předepsané dávky si mají vypláchnout ústa, vykloktat vodou bez jejího spolknutí nebo si vyčistit zuby, aby se snížilo riziko orofaryngeální kandidové infekce.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Obsah laktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu.
Laktóza obsahuje malé množství mléčných proteinů, které mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Vzhledem k tomu, že glykopyrronium se vylučuje převážně ledvinami, mohou se případně vyskytnout interakce s léčivými přípravky, které ovlivňují renální mechanismy vylučování (viz bod 5.2). Účinek inhibice transportérů organických kationtů v ledvinách (s použitím cimetidinu jako zkušebního inhibitoru transportérů OCT2 a MATE1) na metabolismus inhalačního glykopyrronia ukázal omezené zvýšení jeho celkové systémové expozice (AUC_{0-t}) o 16 % a mírné snížení renální clearance o 20 %, což bylo způsobeno současným podáváním cimetidinu.

Beklometason je méně závislý na metabolismu CYP3A než některé jiné kortikosteroidy a obecně je výskyt interakcí nepravděpodobný. Možnost systémových účinků při souběžném užívání silných inhibitorů CYP3A (např. ritonaviru, kobicistatu) však nelze vyloučit, a proto je nutná zvýšená opatrnost a při používání těchto léčivých přípravků se doporučuje pacienta náležitě sledovat.

Farmakodynamické interakce

Související s formoterolem
U pacientů užívajících inhalační formoterol je třeba se vyhnout podávání beta-blokátorů, které nejsou kardioselektivní (včetně očních kapek). Pokud jsou z naléhavých důvodů podány, účinek formoterolu bude snížen nebo zrušen.

Současné užívání jiných beta-adrenergních léčivých přípravků může mít potenciálně aditivní účinky; proto je při současném předepisování jiných beta-adrenergních léčivých přípravků s formoterolem nutná opatrnost.

Současná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, antihistaminiky, inhibitory monoaminooxidázy, tricyklickými antidepresivy a fenothiaziny může prodloužit QT interval a zvýšit riziko komorové arytmie. Navíc L-dopa, L-tyroxin, oxytocin a alkohol mohou zhoršit srdeční toleranci vůči beta2-sympatomimetikům.

Současná léčba inhibitory monoaminooxidázy, včetně léčivých přípravků s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, může vést k hypertenzním reakcím.

U pacientů, kteří současně podstupují anestezii halogenovanými uhlovodíky, je zvýšené riziko arytmií.

Současná léčba deriváty xanthinu, steroidy nebo diuretiky může potencovat možný hypokalemický účinek beta2-agonistů (viz bod 4.4). U pacientů léčených digitalisovými glykosidy může hypokalemie zvyšovat náchylnost k arytmiím.

Související s glykopyrroniem
Dlouhodobé současné podávání přípravku Trimbow s jinými léčivými přípravky s obsahem anticholinergních látek nebylo studováno, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Trimbow těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Je známo, že glukokortikoidy mají účinky v časné fázi těhotenství, zatímco beta2-sympatomimetika, jako je formoterol, mají tokolytické účinky. Podávání přípravku Trimbow v těhotenství a během porodu se proto z preventivních důvodů nedoporučuje.

Přípravek Trimbow lze v těhotenství používat pouze v případě, že předpokládaný přínos pro matku je vyšší než potenciální riziko pro plod. Kojenci a novorozenci matek léčených významnými dávkami přípravku mají být sledováni s ohledem na možnost potlačení funkce nadledvin.

Kojení

K dispozici nejsou žádné relevantní klinické údaje o použití přípravku Trimbow u člověka v období kojení.

Glukokortikoidy se vylučují do lidského mateřského mléka. Lze oprávněně předpokládat, že beklometason-dipropionát a jeho metabolity se rovněž vylučují do lidského mateřského mléka. Není známo, zda se formoterol nebo glykopyrronium (a jejich metabolity) vylučují do lidského mateřského mléka, byly ale zjištěny v mateřském mléku kojících zvířat. Anticholinergika jako glykopyrronium by mohla potlačit laktaci.
Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Trimbow.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie přípravku Trimbow u člověka s ohledem na bezpečnost v otázce fertility. Studie na zvířatech prokázaly negativní dopad na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Trimbow nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Ve 4týdenní studii byl bezpečnostní profil přípravku Trimbow prášek k inhalaci podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u přípravku Trimbow roztok v tlakovém obalu.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů s CHOPN nebo astmatem při používání přípravku Trimbow roztok v tlakovém obalu jsou v uvedeném pořadí dysfonie (0,3 % a 1,5 %) a orální kandidóza (0,8 % a 0,3 %), které jsou obvykle spojeny s použitím inhalačních kortikosteroidů; svalové spazmy (0,4 % a 0,2 %), které mohou být připsány složce beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem; a sucho v ústech (0,4 % a 0,5 %), což je typický anticholinergní účinek. Podobně bylo sucho v ústech hlášeno u 2 pacientů (0,6 %) používajících přípravek Trimbow prášek k inhalaci. U astmatických

pacientů se nežádoucí účinky zpravidla vyskytovaly vícečetně během prvních 3 měsíců po zahájení léčby a s dlouhodobým používáním byla jejich incidence méně častá (po 6 měsících léčby).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s beklometason-dipropionátem/formoterolem/glykopyrroniem, které se vyskytly během klinických studií a po uvedení přípravku na trh, jakož i nežádoucí účinky uvedené pro jednotlivé látky, které jsou již na trhu, jsou uvedeny níže a seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence.
Frekvence jsou definovány jako: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému podle MedDRA	**Nežádoucí účinek**	**Frekvence**
Infekce a infestace	Pneumonie (u pacientů s CHOPN), faryngitida, orální kandidóza, infekce močových cest[1], nasofaryngitida[1]	Časté
	Chřipka[1], plísňová infekce dutiny ústní, orofaryngeální kandidóza, ezofageální kandidóza, mykotická (oro)faryngitida, sinusitida[1], rinitida[1], gastroenteritida[1], vulvovaginální kandidóza[1]	Méně časté
	Infekce dolních dýchacích cest (plísňové)	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Granulocytopenie[1]	Méně časté
	Trombocytopenie[1]	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergická dermatitida[1]	Méně časté
	Hypersenzitivní reakce, včetně erytému, otok rtů, obličeje, očí a faryngu	Vzácné
Endokrinní poruchy	Potlačení funkce nadledvin[1]	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie, hyperglykemie	Méně časté
	Snížená chuť k jídlu	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Neklid[1]	Méně časté
	Psychomotorická hyperaktivita[1], poruchy spánku[1], úzkost, deprese[1], agrese[1], změny v chování (především u dětí)[1]	Frekvence není známa
	Insomnie	Vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté
	Tremor, závratě, dysgeuzie[1], hypestezie[1]	Méně časté
	Hypersomnie	Vzácné
Poruchy oka	Rozmazané vidění[1] (viz také bod 4.4)	Frekvence není známa
	Glaukom[1], katarakta[1]	Velmi vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Otosalpingitida[1]	Méně časté
Srdeční poruchy	Fibrilace síní, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, tachykardie, tachyarytmie[1], palpitace	Méně časté
	Angina pectoris (stabilní[1] a nestabilní), extrasystoly (komorové[1] a supraventrikulární), nodální rytmus, sinusová bradykardie	Vzácné
Cévní poruchy	Hyperemie[1], zrudnutí[1], hypertenze	Méně časté
	Extravazace krve	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dysfonie	Časté
	Astmatická krize[1], kašel, produktivní kašel[1], podráždění hrdla, epistaxe[1], faryngeální erytém	Méně časté
	Paradoxní bronchospasmus[1], exacerbace astmatu, orofaryngeální bolest, faryngeální zánět, sucho v hrdle	Vzácné

Třída orgánového systému podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
	Dyspnoe[1]	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem[1], sucho v ústech, dysfagie[1], nevolnost, dyspepsie[1], pálení rtů[1], zubní kaz[1], (aftózní) stomatitida	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka[1], kopřivka, pruritus, hyperhidróza[1]	Méně časté
	Angioedém[1]	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové spazmy, myalgie, bolest v končetinách[1], muskuloskeletální bolest na hrudníku[1]	Méně časté
	Zpomalení růstu[1]	Velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Dysurie, retence moči, nefritida[1]	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava[1]	Méně časté
	Astenie	Vzácné
	Periferní edém[1]	Velmi vzácné
Vyšetření	Zvýšený C-reaktivní protein[1], zvýšený počet trombocytů[1], zvýšené volné mastné kyseliny[1], zvýšený inzulin v krvi[1], zvýšení krevní hladiny ketonů v těle[1], snížený kortizol[1]	Méně časté
	Zvýšený krevní tlak[1], snížený krevní tlak[1]	Vzácné
	Snížená kostní denzita[1]	Velmi vzácné

[1] Nežádoucí účinky uvedené v souhrnu údajů o přípravku u alespoň jedné individuální složky, avšak nepozorované jako nežádoucí účinky v klinickém vývoji přípravku Trimbow.

Některé pozorované nežádoucí účinky typicky souvisejí s těmito látkami:

Beklometason-dipropionát
Pneumonie, orální plísňové infekce, plísňové infekce dolních dýchacích cest, dysfonie, podráždění hrdla, hyperglykemie, psychiatrické poruchy, snížený kortizol, rozmazané vidění.

Formoterol
Hypokalemie, hyperglykemie, tremor, palpitace, svalové spazmy, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, zvýšený krevní tlak, snížený krevní tlak, fibrilace síní, tachykardie, tachyarytmie, angina pectoris (stabilní a nestabilní), komorové extrasystoly, nodální rytmus.

Glykopyrronium
Glaukom, fibrilace síní, tachykardie, palpitace, sucho v ústech, zubní kaz, dysurie, retence moči, infekce močových cest.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Trimbow může vyvolat známky a příznaky způsobené farmakologickými účinky jednotlivých složek, včetně těch, k nimž dochází při předávkování jinými beta2-agonisty nebo anticholinergiky, a které jsou v souladu se známými účinky inhalačních kortikosteroidů dané třídy (viz bod 4.4). Pokud dojde k předávkování, pacient má být léčen podpůrnou léčbou za příslušného sledování podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, sympatomimetika v kombinaci s anticholinergiky, včetně trojkombinací s kortikosteroidy.
ATC kód: R03AL09.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Trimbow obsahuje beklometason-dipropionát, formoterol a glykopyrronium (BDP/FF/G) ve formě suchého prášku vytvářejícího velmi jemný aerosol se zvláště jemnými částicemi a při současné depozici všech tří složek. Aerosolové částice přípravku Trimbow jsou v průměru mnohem menší než částice podané v přípravcích, které nejsou ve formě zvláště jemného aerosolu. U beklometason-dipropionátu to způsobuje mnohem silnější účinek než u přípravků, u kterých při podání nedochází k distribuci zvláště jemných částic (100 mikrogramů beklometason-dipropionátu v přípravku Trimbow se zvláště jemnými částicemi odpovídá 250 mikrogramům beklometason-dipropionátu v přípravku, který není ve formě zvláště jemného aerosolu).

Beklometason-dipropionát
Beklometason-dipropionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách vykazuje glukokortikoidní protizánětlivý účinek v plicích. Glukokortikoidy se široce využívají k supresi zánětu u chronických zánětlivých onemocnění dýchacích cest. Jejich účinek je zprostředkován vazbou na receptory glukokortikoidů v cytoplazmě vedoucí ke zvýšené transkripci genů protizánětlivých proteinů.

Formoterol
Formoterol je selektivní beta2-adrenergní agonista, který vyvolává relaxaci hladkého svalstva bronchů u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Bronchodilatační účinek se dostavuje rychle, během 1–3 minut po inhalaci, a trvá 12 hodin po podání jedné dávky.

Glykopyrronium
Glykopyrronium je dlouhodobě působící antagonista muskarinových receptorů (anticholinergikum) s vysokou afinitou, používaný k inhalaci při bronchodilatační léčbě. Glykopyrronium působí prostřednictvím zablokování bronchokonstrikčního účinku acetylcholinu v buňkách hladkého svalstva dýchacích cest, a vede tedy k rozšíření dýchacích cest. Bylo prokázáno, že glykopyrronium-bromid je antagonista muskarinových receptorů s vysokou afinitou s více než 4násobnou selektivitou pro lidské receptory M3 než pro lidský receptor M2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Trimbow prášek k inhalaci
Program vývoje přípravku Trimbow prášek k inhalaci byl proveden s BDP/FF/G 88/5/9 a zahrnoval 4týdenní studii non-inferiority. U studie TRI-D šlo o multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, dvojitě matoucí, aktivní látkou kontrolovanou, 3krát zkříženou studii, jež srovnávala 3 léčebná období, každé o délce 4 týdnů, podávání BDP/FF/G prášku k inhalaci, BDP/FF/G roztoku k inhalaci v tlakovém obalu nebo fixní kombinace dávek beklometason-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramů roztoku k inhalaci v tlakovém obalu; ve všech případech šlo o podávání 2 inhalací dvakrát denně, oddělené 2týdenním vymývacím obdobím, pacientům se stabilní, středně těžkou až těžkou CHOPN. Koprimárními cílovými parametry účinnosti byla změna hodnoty FEV_1 AUC_{0-12h} od výchozího stavu normalizovaná podle času a změna trough (tj. těsně před podáním další dávky) hodnoty FEV_1 po 24 hodinách v den 28.

Účinky na plicní funkci
Randomizováno bylo 366 pacientů. Non-inferiorita BDP/FF/G prášku k inhalaci ve srovnání s BDP/FF/G roztokem k inhalaci v tlakovém obalu byla prokázána u obou koprimárních cílových parametrů; dolní meze intervalu spolehlivosti pro upravený průměrný rozdíl přitom spadaly nad práh

non-inferiority o hodnotě -50 ml: hodnoty upraveného průměrného rozdílu (95% CI) byly -20 ml (-35; -6) u FEV_1 AUC_{0-12h} a 3 ml (-15; 20) u trough hodnoty FEV_1 po 24 hodinách v den 28.

Jak BDP/FF/G prášek k inhalaci, tak roztok k inhalaci v tlakovém obalu významně zlepšil hodnoty FEV_1 AUC_{0-12h} ve srovnání s fixní kombinací dávek beklometason-dipropionátu a formoterolu ve formě roztoku k inhalaci v tlakovém obalu, a to o 85 ml (95% CI: 70; 99) a 105 ml (95% CI: 90; 120), v uvedeném pořadí (p <0,001 u obou).

Inspirační průtok
Provedena byla otevřená studie s placebem, jejímž cílem bylo ověřit, zda inspirační průtok, který lze do inhalátoru vyvinout, není ovlivněn věkem pacienta, jeho onemocněním a závažností onemocnění, a aktivace a podání léčivých látek pomocí zařízení tedy mohou dosáhnout všichni pacienti. Primárním cílovým parametrem byl procentuální podíl pacientů ve všech skupinách věku a onemocnění, kteří dokázali inhalátor aktivovat. Studie se účastnilo osmdesát devět pacientů ve věkovém rozmezí 5-84 let, včetně pacientů se středně těžkým a těžkým astmatem (předpokládaná hodnota FEV_1 >60 % a ≤60 %, v uvedeném pořadí) a pacientů se středně těžkou a těžkou CHOPN (předpokládaná hodnota FEV_1 ≥50 % a <50 %, v uvedeném pořadí). Všichni pacienti, bez ohledu na věk, onemocnění a závažnost onemocnění, byli schopni vyvinout inspirační průtok dostačující k aktivaci inhalátoru. Pacienti s lehkou až těžkou CHOPN byli v doplňující otevřené studii s placebem schopni inhalátor také účinně aktivovat a používat, a to bez ohledu na své funkční omezení.

Trimbow roztok v tlakovém obalu
Program vývoje přípravku Trimbow roztok v tlakovém obalu u CHOPN byl proveden s BDP/FF/G 87/5/9 a zahrnoval dvě 52týdenní studie s aktivní kontrolou. Studie TRILOGY porovnávala BDP/FF/G s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramů v dávce dvou inhalací dvakrát denně (1 368 randomizovaných pacientů). Studie TRINITY porovnávala BDP/FF/G a tiotropium 18 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně; navíc byly účinky porovnávány s magistraliter trojkombinací sestávající z fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramů (což odpovídalo podané dávce 84,6/5,0 mikrogramů), dvě inhalace dvakrát denně, plus tiotropium 18 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně (2 691 randomizovaných pacientů). Studie TRIBUTE srovnávala BDP/FF/G s fixní kombinací indakaterol/glykopyrronium 85/43 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně (1 532 randomizovaných pacientů).

Snížení počtu exacerbací CHOPN
BDP/FF/G snižoval ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu četnost středně těžkých/těžkých exacerbací během 52 týdnů o 23 % (četnost 0,41 vs. 0,53 příhod na pacienta/rok; p = 0,005), ve srovnání s tiotropiem o 20 % (četnost 0,46 vs. 0,57 příhod na pacienta/rok; p = 0,003) a ve srovnání s fixní kombinací indakaterolu a glykopyrronia o 15 % (četnost: 0,50 vs. 0,59 příhod na pacienta/rok; p = 0,043). Při srovnání BDP/FF/G a magistraliter trojkombinace sestávající z beklometason-dipropionátu a fixní kombinace formoterolu plus tiotropium (četnost středně těžkých/těžkých exacerbací: 0,46 vs. 0,45 příhod na pacienta/rok) nebyly pozorovány žádné rozdíly.

Účinky na plicní funkci
Ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu BDP/FF/G zlepšoval FEV_1 před podáním dávky o 71 ml po 28 dnech, o 81 ml po 26 týdnech léčby a o 63 ml po 52 týdnech léčby. Ve srovnání s tiotropiem BDP/FF/G zlepšoval FEV_1 před podáním dávky o 51 ml po 26 týdnech léčby a o 61 ml po 52 týdnech léčby. Tato zlepšení byla statisticky významná (p < 0,001). Ve srovnání s fixní kombinací indakaterolu a glykopyrronia zlepšil BDP/FF/G průměrnou FEV_1 před podáním dávky během 52týdenní léčebné fáze o 22 ml (p=0,018). Podobná zlepšení, ačkoli nebyla statisticky významná, byla pozorována v týdnech 26 a 52.
Při srovnávání BDP/FF/G a magistraliter trojkombinace sestávající z fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu plus tiotropium nebyly zjištěny žádné rozdíly (rozdíl 3 ml v hodnotě FEV_1 před podáním dávky po 52 týdnech léčby).

Výsledky týkající se příznaků
BDP/FF/G vykazoval ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu s tiotropiem a s fixní kombinací indakaterolu a glykopyrronia statisticky významně příznivější účinky na zlepšení kvality života (měřené jako celkové skóre v dotazníku Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trimbow u všech podskupin pediatrické populace v indikaci CHOPN (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Trimbow – fixní kombinace

Farmakokinetika beklometason-dipropionátu (a jeho aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu), formoterolu a glykopyrronium-bromidu byla hodnocena ve farmakokinetické studii prováděné u zdravých subjektů, která srovnávala přípravek Trimbow prášek k inhalaci s lékovou formou roztoku v tlakovém obalu; u obou lékových forem byl podáván beklometason-dipropionát, formoterol-fumarát a glykopyrronium-bromid o síle 100/6/12,5 µg/inhalaci (8 inhalací odpovídalo celkové dávce 800/48/100 µg). Relativní celková systémová expozice byla hodnocena bez požití aktivního uhlí, aby mohla být zjištěna jak léčivá látka absorbovaná z plic, tak z gastrointestinálního traktu; relativní biologická dostupnost v plicích byla hodnocena po požití aktivního uhlí, aby se vyloučila absorpce léčivé látky z gastrointestinálního traktu.
Beklometason-dipropionát se absorboval rychle a vykazoval maximální plazmatickou koncentraci 10 minut po podání dávky, a to jak u přípravku Trimbow prášek k inhalaci, tak u přípravku Trimbow roztok k inhalaci v tlakovém obalu. Podávání prášku k inhalaci vedlo ve srovnání s roztokem v tlakovém obalu ke zvýšení celkové systémové expozice (C_{max} 1,2krát a AUC_{0-t} 2,4krát) a biologické dostupnosti v plicích (C_{max} 1,3krát a AUC_{0-t} 2,5krát). Beklometason-17-monopropionát se tvořil rychle a vykazoval maximální plazmatickou koncentraci zhruba 15–30 minut po podání léčivého přípravku. Podávání prášku k inhalaci vedlo ve srovnání s roztokem v tlakovém obalu k mírnému snížení celkové systémové expozice (C_{max} -17 % a AUC_{0-t} -16 %), zatímco biologická dostupnost v plicích byla u AUC_{0-t} totožná, avšak poněkud nižší u C_{max} (-13 %).
Formoterol se absorboval rychle a vykazoval maximální plazmatickou koncentraci 10 minut po podání dávky, a to jak u prášku k inhalaci, tak u roztoku k inhalaci v tlakovém obalu. Podávání prášku k inhalaci vedlo ve srovnání s roztokem v tlakovém obalu ke zvýšení celkové systémové expozice (C_{max} 1,6krát a AUC_{0-t} 1,2krát) a biologické dostupnosti v plicích (C_{max} 1,8krát a AUC_{0-t} 1,9krát).
Farmakokinetický profil glykopyrronium-bromidu charakterizovala rychlá absorpce s maximální plazmatickou koncentrací 10 minut po podání dávky, a to jak u prášku k inhalaci, tak u roztoku k inhalaci v tlakovém obalu. Výsledná celková systémová expozice byla totožná u prášku k inhalaci i roztoku v tlakovém obalu, po hodnocení jako maximální koncentrace však byla 2,2krát vyšší. Biologická dostupnost v plicích byla vyšší u prášku k inhalaci, u něhož došlo k 2,9násobnému zvýšení hodnoty C_{max} a 1,2násobnému zvýšení hodnoty AUC_{0-t}.

Vliv poruchy funkce ledvin
Systémová expozice (AUC_{0-t}) beklometason-dipropionátu, jeho metabolitu beklometason-17-monopropionátu a formoterolu nebyla ovlivněna lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin.
U glykopyrronia nebyl zjištěn vliv na subjekty s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin. Bylo však pozorováno zvýšení celkové systémové expozice až na 2,5násobek u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace pod 30 ml/min/1,73 m^2), a to jako následek významného snížení množství vylučovaného močí (přibližně 90 % snížení renální clearance glykopyrronia). Simulace provedené s použitím farmakokinetického modelu prokázaly, že i při extrémních hodnotách kovariát (tělesná hmotnost nižší než 40 kg a současně glomerulární filtrace nižší než 27 ml/min/1,73 m^2) zůstává expozice léčivým látkám přípravku Trimbow přibližně v 2,5násobném rozsahu ve srovnání s expozicí u typického pacienta, u něhož mají kovariáty hodnotu mediánu.

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát je proléčivo se slabou vazebnou afinitou ke glukokortikoidovému receptoru. Je hydrolyzován esterázovými enzymy na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát, který má silnější lokální protizánětlivý účinek v porovnání s proléčivem beklometason-dipropionátem.

Absorpce, distribuce a biotransformace
Inhalační beklometason-dipropionát se rychle absorbuje plícemi; před absorpcí dochází k jeho rozsáhlé přeměně na beklometason-17-monopropionát prostřednictvím esterázových enzymů, které se nacházejí ve většině tkání. Systémová dostupnost aktivního metabolitu je založena na plicní (36 %) a gastrointestinální absorpci požité dávky. Biologická dostupnost požitého beklometason-dipropionátu je zanedbatelná, přeměna na beklometason-17-monopropionát před vstupem do systémového oběhu však činí 41 % dávky absorbované jako aktivní metabolit. Zvýšení systémové expozice při zvyšování inhalované dávky je přibližně lineární. Absolutní biologická dostupnost po inhalaci činí přibližně 2 % nominální dávky pro nezměněný beklometason-dipropionát a 62 % pro beklometason-17-monopropionát. Po intravenózním podání je distribuce beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu charakterizována vysokou plazmatickou clearance (150, resp. 120 l/hod), s malým distribučním objemem v ustáleném stavu pro beklometason-dipropionát (20 l) a rozsáhlejší tkáňovou distribucí jeho aktivního metabolitu (424 l). Vazba na plazmatické proteiny je středně vysoká.

Eliminace
Beklometason-dipropionát je vylučován hlavně stolicí převážně ve formě polárních metabolitů. Vylučování beklometason-dipropionátu a jeho metabolitů ledvinami je zanedbatelné. Terminální poločas eliminace činí přibližně 0,5 hodiny pro beklometason-dipropionát a 2,7 hodiny pro beklometason-17-monopropionát.

Pacienti s poruchou funkce jater
Farmakokinetika beklometason-dipropionátu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla zkoumána, poněvadž však beklometason-dipropionát prochází velmi rychlým metabolismem zprostředkovaným esterázovými enzymy přítomnými ve střevní tekutině, séru, plicích a játrech, v jehož důsledku vzniká více polárních produktů, tj. beklometason-21-monopropionát, beklometason-17-monopropionát a beklometason, neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivňovala farmakokinetiku a bezpečnostní profil beklometason-dipropionátu.

Formoterol

Absorpce a distribuce
Po inhalaci je formoterol absorbován jak z plic, tak z trávicího traktu. Požitý podíl inhalační dávky po podání inhalátorem s odměřovanými dávkami může být v rozmezí mezi 60 % a 90 %. Nejméně 65 % požitého podílu se absorbuje z gastrointestinálního traktu. Vrcholové plazmatické koncentrace nezměněné léčivé látky se vyskytují během 0,5 až 1 hodiny po perorálním podání. Vazba formoterolu na plazmatické proteiny je 61-64 %, přičemž 34 % je vázáno na albumin. V koncentračním rozmezí dosaženém při terapeutických dávkách nedošlo k nasycení vazby. Eliminační poločas po perorálním podání je 2-3 hodiny. Absorpce formoterolu po inhalaci 12 až 96 mikrogramů je lineární.

Biotransformace
Formoterol je rozsáhle metabolizován. Hlavní cesta zahrnuje přímou konjugaci s fenolovou hydroxylovou skupinou. Konjugace s kyselinou glukuronidovou je neaktivní. Druhá hlavní cesta zahrnuje O-demethylaci s následnou konjugací na fenolové 2'-hydroxylové skupině. Na O-demethylaci formoterolu se podílejí izoenzymy CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9 cytochromu P450. Za hlavní místo metabolismu jsou považována játra. Formoterol v terapeuticky relevantních koncentracích nezpůsobuje inhibici enzymů CYP450.

Eliminace
Kumulativní vylučování formoterolu močí po jednorázovém inhalačním podání z práškového inhalátoru se lineárně zvyšovalo v rozmezí dávek 12-96 mikrogramů. V průměru bylo vyloučeno 8 %

dávky jako nezměněný formoterol a 25 % dávky jako celkový formoterol. Na základě plazmatických koncentrací naměřených po inhalaci jedné dávky 120 mikrogramů u 12 zdravých jedinců bylo stanoveno, že průměrný terminální poločas eliminace činil přibližně 10 hodin. (R,R)- a (S,S)-enantiomery představovaly přibližně 40 %, resp. 60 % nezměněné léčivé látky vylučované do moči. Relativní podíl obou enantiomerů zůstal ve studovaném rozsahu dávek konstantní a po opakovaném podávání nebyla prokázána relativní akumulace jednoho enantiomeru oproti druhému. Po perorálním podání (40 až 80 mikrogramů) přešlo u zdravých jedinců 6 % až 10 % dávky do moči jako nezměněná léčivá látka; až 8 % dávky přešlo do moči jako glukuronid. Celkem 67 % perorální dávky formoterolu se vyloučí do moči (převážně jako metabolity) a zbytek do stolice. Renální clearance formoterolu je 150 ml/min.

Pacienti s poruchou funkce jater
Farmakokinetika formoterolu nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce jater; protože však je formoterol převážně eliminován jaterním metabolismem, lze u pacientů s těžkou poruchou funkce jater očekávat zvýšenou expozici.

Glykopyrronium

Absorpce a distribuce
Glykopyrronium má kvartérní amoniovou strukturu, která omezuje jeho průchod přes biologické membrány a vede k pomalé, proměnlivé a neúplné gastrointestinální absorpci. Po inhalaci glykopyrronia byla biologická dostupnost v plicích 10,5 % (při požití aktivního uhlí), zatímco absolutní biologická dostupnost byla 12,8 % (bez požití aktivního uhlí), což potvrzuje omezenou gastrointestinální absorpci a ukazuje, že více než 80 % systémové expozice glykopyrroniu pocházelo z absorpce plícemi. Po opakované inhalaci dvou denních dávek v rozmezí od 12,5 do 50 mikrogramů z tlakového inhalátoru s odměřovanými dávkami u pacientů s CHOPN vykazovalo glykopyrronium lineární farmakokinetiku s nízkou systémovou akumulací v ustáleném stavu (medián míry akumulace činil 2,2-2,5).
Zdánlivý distribuční objem (V_z) inhalovaného glykopyrronia byl ve srovnání s intravenózní infuzí zvýšený (6 420 l vs. 323 l), což odpovídá pomalejší eliminaci po inhalaci.

Biotransformace
Metabolický vzorec glykopyrronia *in vitro* (u jaterních mikrosomů a hepatocytů člověka, psů, potkanů, myší a králíků) byl u různých živočišných druhů podobný a hlavní metabolickou reakcí byla hydroxylace na fenylovém nebo cyklopentylovém kruhu. Bylo zjištěno, že jediným enzymem zodpovědným za metabolismus glykopyrronia je CYP2D6.

Eliminace
Průměrný eliminační poločas glykopyrronia u zdravých dobrovolníků byl přibližně 6 hodin po intravenózní injekci, zatímco po inhalaci u pacientů s CHOPN se pohyboval v rozmezí od 5 do 12 hodin v ustáleném stavu. Po jednorázové intravenózní injekci glykopyrronia se 40 % dávky během 24 hodin vyloučilo do moči. U pacientů s CHOPN užívajících opakovaně dvakrát denně inhalační glykopyrronium byl podíl dávky vyloučené do moči v rozmezí od 13,0 % do 14,5 % v ustáleném stavu. Střední renální clearance byla podobná v celém rozsahu testovaných dávek i po jednorázové a opakované inhalaci (v rozmezí 281-396 ml/min).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie bezpečnosti

V inhalační studii se psy s telemetrickým zařízením byl hlavním cílovým systémem akutních účinků přípravku Trimbow kardiovaskulární systém (zvýšení srdeční frekvence, snížení krevního tlaku, změny na EKG při vyšších dávkách). Tyto účinky pravděpodobně souvisí zejména s beta2-adrenergní aktivitou formoterolu a antimuskarinovou aktivitou glykopyrronia. Při srovnání s jednotlivými složkami přípravku nebyl prokázán potenciační účinek trojkombinace.

Toxicita po opakovaném podávání

V inhalačních studiích přípravku Trimbow s opakovaným podáváním dávek potkanům a psům po dobu až 13 týdnů souvisely hlavní pozorované změny s účinkem na imunitní systém (pravděpodobně v důsledku systémových kortikosteroidních účinků beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu) a kardiovaskulární systém (pravděpodobně ve vztahu k beta2-adrenergní aktivitě formoterolu a antimuskarinové aktivitě glykopyrronia). Toxikologický profil trojkombinace odpovídal profilu jednotlivých aktivních složek, aniž by došlo k relevantnímu zvýšení toxicity a výskytu neočekávaných nálezů.

Reprodukční a vývojová toxicita

Beklometason-dipropionát/beklometason-17-monopropionát byl považován za látku zodpovídající za účinky v oblasti reprodukční toxicity u potkanů, jako je například snížení míry početí, indexu plodnosti, parametrů časného embryonálního vývoje (ztráta schopnosti zahnízdění oplodněného vajíčka), zpoždění osifikace a zvýšený výskyt viscerálních odchylek. Tokolytické a antimuskarinové účinky připisované beta2-adrenergní aktivitě formoterolu a antimuskarinová aktivita glykopyrronia ovlivňovaly březí potkany v pozdní fázi březosti a/nebo časné fázi laktace, což vedlo ke ztrátám mláďat.

Genotoxicita

Genotoxicita přípravku Trimbow nebyla hodnocena. V systému konvenčních testů však jednotlivé aktivní složky nevykazovaly genotoxickou aktivitu.

Kancerogenita

U přípravku Trimbow nebyly provedeny studie kancerogenity. Ve 104týdenní inhalační studii kancerogenity u potkanů a 26týdenní perorální studii kancerogenity u transgenních myší Tg-rasH2 však nebyl u glykopyrronium-bromidu zaznamenán kancerogenní potenciál. Publikované údaje týkající se dlouhodobých studií provedených s beklometason-dipropionátem a formoterol-fumarátem u potkanů nenaznačují žádný klinicky relevantní kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy (může obsahovat mléčné proteiny)
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

21 měsíců.

Po prvním otevření váčku je třeba léčivý přípravek spotřebovat do 6 týdnů a uchovávat jej na suchém místě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte inhalátor v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, a inhalátor vyjměte z váčku až těsně před prvním použitím.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý inhalátor je vybaven šedým krytem náustku a počítadlem inhalací. Konstrukce inhalátoru je ve spodní části tvořena pláštěm s okénkem zobrazujícím počet zbývajících inhalací; tuto spodní část doplňuje kryt. Po otevření krytu, který rovněž aktivuje mechanismus počítadla dávek, se objeví náustek, jímž se léčivý přípravek inhaluje.
Plášť ve spodní části a náustek jsou vyrobeny z akrylonitril-butadien-styrenu, kryt pak z polypropylenu.
Inhalátor je zabalen do tepelně zataveného váčku z polyamidu/aluminia/polyethylenu (PA/Al/PE) nebo polyethylentereftalátu/aluminia/polyethylenu (PET/Al/PE).

Velikosti balení:
Balení s 1 inhalátorem obsahující 120 inhalací.
Vícečetné balení obsahující 240 inhalací (2 inhalátory, každý se 120 inhalacemi).
Vícečetné balení obsahující 360 inhalací (3 inhalátory, každý se 120 inhalacemi).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1208/010
EU/1/17/1208/011
EU/1/17/1208/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. července 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 24. března 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Rakousko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trimbow 87/5/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 87 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý ethanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norfluran.
Obsahuje fluorované skleníkové plyny.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

1 tlakový obal s obsahem **60 vstřiků**
1 tlakový obal s obsahem **120 vstřiků**
1 tlakový obal s obsahem **180 vstřiků**

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Tlakový obal s obsahem 60 vstřiků:
Po výdeji:
Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 2 měsíců.

Tlakový obal s obsahem 120 a 180 vstřiků:
Po výdeji:
Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 4 měsíců.

Datum vydání

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.
Nevystavujte teplotám nad 50 °C.
Neperforujte tlakový obal.

Před výdejem:
Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trimbow 87/5/9 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (obsahuje Blue Box)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trimbow 87/5/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 87 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý ethanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norfluran.
Obsahuje fluorované skleníkové plyny.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

Vícečetné balení: **240 vstřiků** (2 tlakové obaly, každý s obsahem 120 vstřiků)**.**
Vícečetné balení: **360 vstřiků** (3 tlakové obaly, každý s obsahem 120 vstřiků)**.**

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po výdeji:
Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 4 měsíců.

Datum vydání

Datum vydání zaznamenejte také na každé jednotlivé balení.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.
Nevystavujte teplotám nad 50 °C.
Neperforujte tlakový obal.

Před výdejem:
Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1208/004
EU/1/17/1208/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trimbow 87/5/9 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABIČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (NEOBSAHUJE BLUE BOX)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trimbow 87/5/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 87 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý ethanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norfluran.
Obsahuje fluorované skleníkové plyny.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

1 tlakový obal s obsahem **120 vstřiků.**

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po výdeji:
Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 4 měsíců.

Datum výdeje

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.
Nevystavujte teplotám nad 50 °C.
Neperforujte tlakový obal.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1208/004
EU/1/17/1208/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trimbow 87/5/9 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

HLINÍKOVÝ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trimbow 87/5/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Inhalační podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

60 vstřiků
120 vstřiků
180 vstřiků

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PLASTOVÝ APLIKÁTOR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trimbow 87/5/9 µg

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

4. ČÍSLO ŠARŽE

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trimbow 172/5/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 172 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 200 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý ethanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norfluran.
Obsahuje fluorované skleníkové plyny.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

1 tlakový obal s obsahem **60 vstřiků**
1 tlakový obal s obsahem **120 vstřiků**

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Tlakový obal s obsahem 60 vstřiků:
Po výdeji:
Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 2 měsíců.

Tlakový obal s obsahem 120 vstřiků:
Po výdeji:
Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 3 měsíců.

Datum vydání

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.
Nevystavujte teplotám nad 50 °C.
Neperforujte tlakový obal.

Před výdejem:
Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1208/006
EU/1/17/1208/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trimbow 172/5/9 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (obsahuje Blue Box)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trimbow 172/5/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 172 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 200 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý ethanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norfluran.
Obsahuje fluorované skleníkové plyny.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

Vícečetné balení: **240 vstřiků** (2 tlakové obaly, každý s obsahem 120 vstřiků)**.**
Vícečetné balení: **360 vstřiků** (3 tlakové obaly, každý s obsahem 120 vstřiků)**.**

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Datum prvního použití zaznamenejte také na každé jednotlivé balení.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.
Nevystavujte teplotám nad 50 °C.
Neperforujte tlakový obal.

Před výdejem a po výdeji:
Uchovávejte v chladničce.
Před použitím vyjměte na několik minut jeden inhalátor z chladničky, aby se roztok ohřál.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trimbow 172/5/9 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABIČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (NEOBSAHUJE BLUE BOX)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trimbow 172/5/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 172 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 200 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý ethanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norfluran.
Obsahuje fluorované skleníkové plyny.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

1 tlakový obal s obsahem **120 vstřiků.**

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním použití:
Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 3 měsíců.

Datum prvního použití

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.
Nevystavujte teplotám nad 50 °C.
Neperforujte tlakový obal.

Před použitím: Vyjměte na několik minut inhalátor z chladničky, aby se roztok ohřál.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trimbow 172/5/9 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

HLINÍKOVÝ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trimbow 172/5/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Inhalační podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

60 vstřiků
120 vstřiků

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PLASTOVÝ APLIKÁTOR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trimbow 172/5/9 µg

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

4. ČÍSLO ŠARŽE

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trimbow 88/5/9 mikrogramů prášek k inhalaci
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 88 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a magnesium-stearát.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek k inhalaci

1 inhalátor NEXThaler obsahující **120 inhalací**.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření váčku je třeba přípravek spotřebovat do 6 týdnů a uchovávat jej na suchém místě.

Pro pacienta: Zapište datum, kdy jste váček poprvé otevřel(a), a tento štítek nalepte na spodní část inhalátoru.

[Místo pro nalepovací štítek, uvádějící následující text:]
Trimbow 88/5/9 Datum otevření váčku: ../../..

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte inhalátor v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, a inhalátor vyjměte z váčku až těsně před prvním použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1208/010 (1 inhalátor se 120 inhalacemi)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trimbow 88/5/9 µg prášek k inhalaci

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (obsahuje Blue Box)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trimbow 88/5/9 mikrogramů prášek k inhalaci
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 88 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a magnesium-stearát.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek k inhalaci

Vícečetné balení: **240 inhalací** (2 inhalátory NEXThaler, každý se 120 inhalacemi).
Vícečetné balení: **360 inhalací** (3 inhalátory NEXThaler, každý se 120 inhalacemi).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření váčku je třeba přípravek spotřebovat do 6 týdnů a uchovávat jej na suchém místě.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte inhalátor v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, a inhalátor vyjměte z váčku až těsně před prvním použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1208/011 (2 inhalátory, každý se 120 inhalacemi)
EU/1/17/1208/012 (3 inhalátory, každý se 120 inhalacemi)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trimbow 88/5/9 µg prášek k inhalaci

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABIČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (NEOBSAHUJE BLUE BOX)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trimbow 88/5/9 mikrogramů prášek k inhalaci
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 88 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a magnesium-stearát.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek k inhalaci

1 inhalátor NEXThaler obsahující **120 inhalací**.

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření váčku je třeba přípravek spotřebovat do 6 týdnů a uchovávat jej na suchém místě.

Pro pacienta: Zapište datum, kdy jste váček poprvé otevřel(a), a tento štítek nalepte na spodní část inhalátoru.

[Místo pro nalepovací štítek, uvádějící následující text:]
Trimbow 88/5/9 Datum otevření váčku: ../../..

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte inhalátor v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, a inhalátor vyjměte z váčku až těsně před prvním použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1208/011 (2 inhalátory, každý se 120 inhalacemi)
EU/1/17/1208/012 (3 inhalátory, každý se 120 inhalacemi)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trimbow 88/5/9 µg prášek k inhalaci

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU VLOŽENÉM DO VNĚJŠÍHO OBALU

VÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trimbow 88/5/9 mikrogramů prášek k inhalaci
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a magnesium-stearát.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek k inhalaci

1 inhalátor NEXThaler obsahující **120 inhalací**.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření váčku je třeba přípravek spotřebovat do 6 týdnů a uchovávat jej na suchém místě.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte inhalátor v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, a inhalátor vyjměte z váčku až těsně před prvním použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INHALÁTOR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trimbow 88/5/9 mikrogramů prášek k inhalaci
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Inhalační podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

120 inhalací

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Trimbow 87 mikrogramů/5 mikrogramů/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Trimbow a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trimbow používat
3. Jak se přípravek Trimbow používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trimbow uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Trimbow a k čemu se používá

Přípravek Trimbow je lék pomáhající při dýchání, který obsahuje tři léčivé látky:
- beklometason-dipropionát,
- dihydrát formoterol-fumarátu a
- glykopyrronium.

Beklometason-dipropionát patří do skupiny léků nazývaných kortikosteroidy, které působí tak, že zmenšují otok a podráždění plic.

Formoterol a glykopyrronium jsou léky nazývané bronchodilatancia s dlouhodobým účinkem. Působí různými způsoby a uvolňují svaly v dýchacích cestách. Tím napomáhají rozšíření dýchacích cest a umožňují snadněji dýchat.

Pravidelná léčba těmito třemi léčivými látkami přináší úlevu od příznaků, jako je dušnost, sípání a kašel u dospělých pacientů s obstrukční plicní nemocí.

Trimbow se používá pro pravidelnou léčbu
- chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) u dospělých,
- astmatu u dospělých.

Přípravek Trimbow může omezit náhlá zhoršení (vzplanutí) příznaků CHOPN a příznaků astmatu. CHOPN je závažné dlouhodobé onemocnění, v jehož průběhu dochází k zablokování dýchacích cest a poškození plicních sklípků v plicích. To pak vede k dýchacím potížím.
Astma je závažné, dlouhodobé onemocnění, při kterém se svaly obklopující dýchací cesty stáhnou (bronchokonstrikce) a jsou oteklé a podrážděné (zánět). Příznaky přicházejí a odcházejí a zahrnují dušnost, sípání, tlak na hrudi a kašel.

Je třeba, abyste přípravek Trimbow používal(a) každý den, nejen když máte problémy s dýcháním nebo jiné příznaky astmatu. Tak zajistíte odpovídající zvládání astmatu. Nepoužívejte tento přípravek k úlevě od náhlého záchvatu dušnosti nebo sípání.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trimbow používat

Nepoužívejte přípravek Trimbow

Jestliže jste alergický(á) na beklometason-dipropionát, formoterol-fumarát dihydrát a/nebo glykopyrronium nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Přípravek Trimbow se používá jako udržovací léčba obstrukčního onemocnění plic. Nepoužívejte tento lék k léčbě náhlého záchvatu dechové nedostatečnosti nebo sípání.

Pokud se Vám zhorší dýchání

Pokud zaznamenáte zhoršující se dušnost nebo sípání (dýchání s pískavým zvukem) ihned po inhalaci léku, přestaňte inhalátor Trimbow používat a neprodleně použijte rychle působící úlevový inhalátor. Ihned kontaktujte svého lékaře. Lékař posoudí Vaše příznaky a podle potřeby může zahájit jinou léčbu.
Viz také bod 4, „Možné nežádoucí účinky“.

Pokud se Vaše onemocnění plic zhorší

Pokud se Vaše příznaky zhorší nebo jsou obtížně zvladatelné (např. jestliže častěji používáte samostatný úlevový inhalátor) nebo jestliže úlevový inhalátor nezlepšuje Vaše příznaky, ihned navštivte svého lékaře. Onemocnění plic se může zhoršovat a je možné, že lékař Vám bude muset předepsat jinou léčbu.

Před použitím přípravku Trimbow se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- Jestliže máte problémy se srdcem, jako je angina pectoris (bolest srdce, bolest na hrudi), nedávný srdeční záchvat (srdeční infarkt), srdeční selhání, zúžení tepen kolem srdce (ischemická choroba srdeční), onemocnění srdečních chlopní nebo jakékoliv jiné abnormality srdce nebo pokud máte onemocnění známé jako hypertrofická obstrukční kardiomyopatie (také známé jako HOCM, tj. stav s abnormálním srdečním svalem).

- Jestliže máte poruchy srdečního rytmu, jako je nepravidelná srdeční frekvence, rychlý pulz nebo bušení srdce, nebo pokud jste byli upozorněni, že záznam činnosti Vašeho srdce (EKG) je abnormální.

- Jestliže máte zúžení tepen (také známé jako ateroskleróza), pokud máte vysoký krevní tlak nebo aneurysma (abnormální vyboulení stěny krevních cév).

- Jestliže máte zvýšenou činnost štítné žlázy.

- Jestliže máte nízkou hladinu draslíku v krvi (hypokalemii). Kombinace přípravku Trimbow s některými jinými léky k léčbě onemocnění plic nebo léky, jako jsou např. diuretika (léky vyvolávající vylučování vody z těla, určené k léčbě srdečních onemocnění nebo vysokého krevního tlaku), může způsobit výrazný pokles hladiny draslíku v krvi. Proto Vám lékař občas může chtít změřit hladinu draslíku v krvi.

- Jestliže máte onemocnění jater nebo ledvin.

- Jestliže máte diabetes (cukrovku). Vysoké dávky formoterolu mohou zvýšit hladinu glukózy v krvi, a proto Vám musí být provedena dodatečná vyšetření krve ke zjištění hladiny cukru v krvi, až začnete tento přípravek používat a také v průběhu léčby.

- Jestliže máte nádor nadledvin (známý jako feochromocytom).

- Jestliže Vám má být podáno anestetikum. V závislosti na typu anestetika může být nutné, abyste přestal(a) používat přípravek Trimbow nejméně 12 hodin před anestezií.

- Jestliže se léčíte nebo jste se někdy léčil(a) s tuberkulózou (TBC) nebo máte-li infekci hrudníku.

- Jestliže máte oční onemocnění nazývané glaukom s úzkým úhlem.

- Jestliže máte potíže s močením.

- Jestliže máte infekci v ústech nebo v hrdle.

Pokud se Vás kterýkoli z výše uvedených stavů týká, před použitím přípravku Trimbow to sdělte svému lékaři.
Pokud máte nebo jste měl(a) jakékoli zdravotní problémy nebo alergie, nebo pokud si nejste jistý(á), zda můžete přípravek Trimbow používat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento inhalátor používat.

Jestliže již používáte přípravek Trimbow

Jestliže dlouhodobě používáte přípravek Trimbow nebo vysoké dávky jiných inhalačních kortikosteroidů a dostanete se do situace vyvolávající stres (např. po přijetí do nemocnice po nehodě, po vážném zranění nebo před operací), může být nutné užívat více tohoto přípravku. V takové situaci Vám tedy lékař může zvýšit dávku kortikosteroidů a předepsat Vám je jako tablety nebo injekce, abyste se se stresovou situací vyrovnal(a).
Pokud se u Vás objeví rozmazané vidění nebo jiná porucha zraku, obraťte se na svého lékaře.

Děti a dospívající
Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Trimbow
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká také léků podobných přípravku Trimbow používaných k léčbě plicních onemocnění.

Některé léky mohou zvyšovat účinky přípravku Trimbow, a pokud tyto léky užíváte (včetně některých léků na HIV: ritonavir, kobicistat), Váš lékař může rozhodnout, že je třeba Vás pečlivě sledovat.

Nepoužívejte tento přípravek s léky zvanými beta-blokátory (používanými k léčbě některých srdečních potíží, jako je angina pectoris, nebo ke snížení krevního tlaku), pokud Vám lékař nepředepsal beta-blokátor, který nemá vliv na dýchání. Beta-blokátory (včetně očních kapek obsahujících beta-blokátory) mohou snížit účinky formoterolu nebo způsobit, že formoterol nebude účinkovat vůbec. Naopak použití jiných beta2-agonistů (léků, které účinkují stejně jako formoterol) může účinky formoterolu zvyšovat.

Použití přípravku Trimbow spolu s:

- léky užívanými k léčbě
  - abnormálního srdečního rytmu (chinidin, disopyramid, prokainamid),
  - alergických reakcí (antihistaminika),
  - příznaků deprese nebo duševních poruch, jako jsou inhibitory monoaminooxidázy (například fenelzin a isokarboxazid), tricyklická antidepresiva (například amitriptylin a imipramin) či fenothiaziny,

  může způsobit změny na elektrokardiogramu (EKG, záznam srdeční aktivity). Může také zvýšit riziko poruch srdečního rytmu (komorových arytmií).

- léky užívanými k léčbě Parkinsonovy choroby (levodopa), k léčbě nedostatečné funkce štítné žlázy (levothyroxin), léky obsahujícími oxytocin (který způsobuje děložní kontrakce) a alkoholem může zvýšit pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků formoterolu na srdce.

- inhibitory monoaminooxidázy (MAOI), včetně léků s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, které se používají k léčbě duševních poruch, může způsobit zvýšení krevního tlaku.

- léky užívanými k léčbě onemocnění srdce (digoxin) může způsobit pokles hladiny draslíku v krvi. Tím se může zvýšit pravděpodobnost vzniku poruchy srdečního rytmu.

- jinými léky užívanými k léčbě obstrukčního onemocnění plic (teofylin, aminofylin nebo kortikosteroidy) a diuretiky může také způsobit pokles hladiny draslíku v krvi.

- některými anestetiky může zvýšit riziko vzniku poruchy srdečního rytmu.

- disulfiramem, lékem užívaným k léčbě osob s alkoholismem (problémy s nadměrnou konzumací alkoholu), nebo metronidazolem, antibiotikem užívaným k léčbě infekce v těle, může způsobit nežádoucí účinky (např. nevolnost, zvracení, bolesti břicha) vzhledem k malému množství alkoholu obsaženému v přípravku Trimbow.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Trimbow byste měla užívat během těhotenství pouze v případě, že Vám to doporučí Váš lékař. Nedoporučuje se užívat přípravek Trimbow během porodu v důsledku inhibičních účinků formoterolu na děložní kontrakce.
V období kojení byste neměla užívat přípravek Trimbow. Musíte se se svým lékařem rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem Trimbow při zvážení přínosu kojení pro Vaše dítě a přínosu léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Není pravděpodobné, že by přípravek Trimbow ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek Trimbow obsahuje ethanol
Tento léčivý přípravek obsahuje 8,856 mg alkoholu (ethanolu) v jednom vstřiku, což odpovídá 17,712 mg na dávku dvou vstřiků. Množství alkoholu ve dvou vstřicích tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml vína nebo piva. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

3. Jak se přípravek Trimbow používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je dvě dávky (vstřiky) ráno a dvě dávky (vstřiky) večer.

Nepoužívejte více přípravku, než kolik Vám lékař sdělil, že máte používat.
Je třeba, abyste přípravek Trimbow používal(a) každý den, i když Vám astma nepůsobí žádné potíže.
Nepoužívejte tento přípravek k úlevě od náhlého záchvatu dušnosti nebo sípání.

Pokud máte pocit, že lék není příliš účinný, poraďte se s lékařem.

Pokud jste dříve používal(a) jiný inhalátor obsahující beklometason-dipropionát, poraďte se se svým lékařem, neboť účinná dávka beklometason-dipropionátu v přípravku Trimbow pro léčbu obstrukčního onemocnění plic může být nižší než u některých jiných inhalátorů.

Způsob podání
Přípravek Trimbow je určen k inhalačnímu podání.
Lék vdechujte ústy, odkud se dostane přímo do plic.

Tento léčivý přípravek je dodáván v tlakovém obalu s plastovým inhalátorem s náustkem.

Přípravek Trimbow je k dispozici ve třech velikostech obalu:
- obal s obsahem 60 vstřiků,
- obal s obsahem 120 vstřiků,
- obal s obsahem 180 vstřiků.

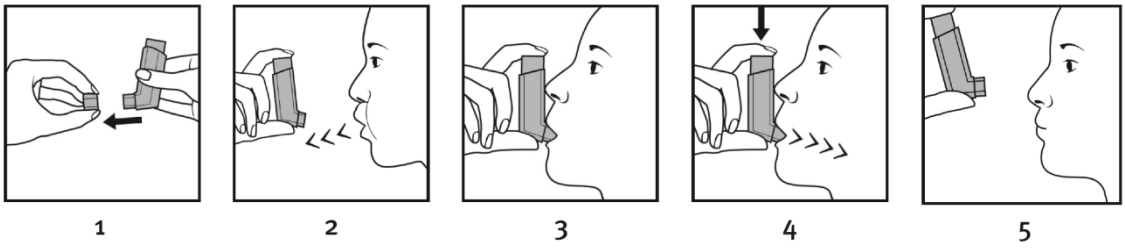
Jestliže Vám byl předepsán obal s obsahem 60 nebo 120 vstřiků
Na zadní straně inhalátoru se nachází počítadlo, které ukazuje, kolik dávek zbývá. Při každém stisknutí tlakového obalu je podána jedna dávka (vstřik) léku a údaj na počítadle se sníží o hodnotu jedna. Inhalátor nesmíte upustit, protože by mohlo dojít ke snížení hodnoty na počítadle.

Jestliže Vám byl předepsán obal s obsahem 180 vstřiků
Na zadní straně inhalátoru se nachází indikátor, který ukazuje, kolik dávek zbývá. Při každém stisknutí tlakového obalu je podána jedna dávka (vstřik) léku a indikátor dávek se o malý úsek pootočí. Počet zbývajících dávek se zobrazuje v intervalech po 20. Inhalátor nesmíte upustit, protože by mohlo dojít ke snížení hodnoty na indikátoru.

Zkouška inhalátoru
Než inhalátor použijete poprvé, vyzkoušejte jej následujícím způsobem a ujistěte se, že správně funguje.
1. V závislosti na velikosti Vám předepsaného obalu zkontrolujte, že počítadlo dávek ukazuje údaj 61 nebo 121 a že indikátor dávek ukazuje údaj 180.
2. Sejměte ochranné víčko z náustku.
3. Držte inhalátor ve svislé pozici náustkem dolů.
4. Nasměrujte náustek směrem od sebe a silným stisknutím tlakového obalu uvolněte z inhalátoru jednu dávku (vstřik).
5. Zkontrolujte počítadlo dávek nebo indikátor dávek. Jestliže zkoušíte inhalátor poprvé, počítadlo by mělo ukazovat tuto hodnotu:

60 - používáte-li obal s obsahem 60 vstřiků	**120** - používáte-li obal s obsahem 120 vstřiků	**180** - používáte-li obal s obsahem 180 vstřiků

Jak inhalátor používat
Při inhalaci stůjte nebo seďte zpříma.
DŮLEŽITÉ: Kroky 2 až 5 neprovádějte příliš rychle.



1. Sejměte ochranné víčko náustku a zkontrolujte, že náustek je čistý, bez prachu a nečistot.
2. Vydechněte pomalu a jak nejvíce je to možné, abyste vyprázdnil(a) plíce.
3. Držte inhalátor ve svislé poloze s náustkem dole, vložte náustek do úst mezi zuby a pevně jej sevřete, ale nekousejte. Obemkněte rty náustek, jazyk má ležet naplocho pod ním.
4. Pomalu a hluboce se nadechněte ústy, aby se plíce naplnily vzduchem (mělo by to trvat přibližně 4-5 sekund). Ihned poté, co se začnete nadechovat, pevně zatlačte na horní část tlakového obalu, aby byla podána jedna dávka (vstřik).
5. Pak zadržte dech, co nejdéle je to možné, poté vyjměte inhalátor z úst a pomalu vydechněte. Nevydechujte do inhalátoru.
6. Zkontrolujte, že se počet dávek uváděný počítadlem (60/120 vstřiků) o jednu snížil nebo že se indikátor dávek (180 vstřiků) o malý úsek pootočil.

Při podání druhé dávky držte inhalátor ve svislé poloze po dobu přibližně půl minuty, a poté zopakujte kroky 2 až 5.

Pokud se po inhalaci objeví obláček „mlhy“, vycházející buď z horní části inhalátoru nebo po stranách úst, znamená to, že se přípravek Trimbow nedostane do plic tak, jak by měl. Užijte další dávku podle pokynů uvedených od kroku 2.

Po použití znovu nasaďte ochranné víčko.

Aby se zabránilo riziku plísňové infekce úst a hrdla, po každém použití inhalátoru si vypláchněte ústa nebo vykloktejte vodou bez jejího spolknutí nebo si vyčistěte zuby.

Kdy si obstarat nový inhalátor
Nový inhalátor si obstarejte, když počítadlo dávek nebo indikátor dávek ukazuje číslo 20. Přestaňte inhalátor používat, jakmile počítadlo nebo indikátor ukazuje 0, neboť množství přípravku zbylé v nádobce nemusí stačit k podání úplné dávky.

Máte-li slabý stisk, může být snadnější držet inhalátor oběma rukama: položte oba ukazováky na horní část inhalátoru a oba palce na dno inhalátoru.

Pokud Vám činí obtíže použít inhalátor na začátku nádechu, můžete použít nástavec AeroChamber Plus. Požádejte o tento nástavec svého lékaře nebo lékárníka.
Je důležité, abyste si přečetl(a) příbalovou informaci, která je dodávána s nástavcem AeroChamber Plus, a pečlivě dodržoval(a) pokyny týkající se použití a čištění tohoto nástavce.

Čištění inhalátoru Trimbow
Inhalátor čistěte jednou týdně.
1. Nevyjímejte tlakový obal z inhalátoru a k čištění inhalátoru nepoužívejte vodu či jiné tekutiny.
2. Sejměte ochranné víčko z náustku tak, že jej z inhalátoru stáhnete.
3. Otřete vnitřní a vnější stranu náustku a inhalátoru čistým suchým hadříkem nebo ubrouskem.
4. Nasaďte víčko náustku zpět.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Trimbow, než jste měl(a)
Je důležité, abyste používal(a) dávku přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte předepsanou dávku bez porady s lékařem.
Jestliže jste použil(a) více přípravku Trimbow, než jste měl(a), mohou se vyskytnout nežádoucí účinky, popsané v bodě 4.
Jestliže jste použil(a) více přípravku Trimbow, než jste měl(a), a jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z uvedených příznaků, informujte svého lékaře. Je možné, že lékař bude chtít provést určité krevní testy.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Trimbow
Použijte přípravek, jakmile si vzpomenete. Jestliže se již blíží doba použití následující dávky, nepoužijte vynechanou dávku, ale použijte až následující dávku ve správnou dobu. Dávku nezdvojnásobujte.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Trimbow
Je důležité používat přípravek Trimbow každý den. Nepřestávejte používat přípravek Trimbow ani nesnižujte jeho dávku, a to ani v případě, že se cítíte lépe nebo nemáte žádné příznaky. Pokud tak chcete učinit, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Existuje riziko, že bezprostředně po použití přípravku Trimbow dojde ke zhoršení dušnosti a sípání; tyto příznaky jsou známé jako paradoxní bronchospasmus (může se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000). V takovém případě přestaňte používat přípravek Trimbow a neprodleně použijte rychle působící úlevový inhalátor ke zvládnutí dušnosti a sípání. Ihned kontaktujte svého lékaře.

Ihned informujte svého lékaře,
- jestliže se u Vás objeví jakákoli alergická reakce, jako je kožní alergie, kopřivka, svědění kůže, kožní vyrážka (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100), zarudnutí kůže, otoky kůže nebo sliznic, zejména očí, obličeje, rtů a hrdla (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000).
- jestliže se u Vás objeví bolest oka nebo nepříjemný pocit v očích a přechodně rozmazané vidění, vizuální halové jevy nebo barevné obrazce provázené zarudlýma očima. Může se jednat o příznaky akutního záchvatu glaukomu s úzkým úhlem (může se vyskytnout až u 1 osoby z 10 000).

Informujte svého lékaře, jestliže budete mít při používání přípravku Trimbow kterýkoli z následujících příznaků, neboť se může jednat o příznaky plicní infekce (může se vyskytnout až u 1 z 10 osob):
- horečka nebo zimnice,
- zvýšená produkce hlenu, změna barvy hlenu,
- zhoršení kašle nebo zhoršené potíže s dýcháním.

Možné nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a seřazeny podle frekvence.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)
- bolest v krku,
- rýma nebo ucpaný nos a kýchání,
- plísňové infekce v ústech. Vypláchnutí úst nebo vykloktání vodou a vyčištění zubů ihned po inhalaci pomáhá zabránit těmto nežádoucím účinkům.
- chrapot,

- bolest hlavy,
- infekce močových cest.

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)
- chřipka,
- zánět dutin,
- svědění v nose, rýma nebo ucpaný nos,
- plísňové infekce hrdla nebo jícnu,
- poševní plísňové infekce,
- neklid,
- třes,
- závratě,
- abnormální nebo snížené vnímání chuti,
- necitlivost,
- zánět ucha,
- nepravidelná srdeční činnost,
- změny na elektrokardiogramu (záznamu srdeční aktivity),
- neobvykle rychlá srdeční činnost a poruchy srdečního rytmu,
- bušení srdce (pocit neobvyklého bušení srdce),
- zarudnutí obličeje,
- zvýšený přítok krve do některých tkání v těle,
- astmatický záchvat,
- kašel a produktivní kašel,
- podráždění hrdla,
- krvácení z nosu,
- zarudnutí hltanu,
- sucho v ústech,
- průjem,
- potíže při polykání,
- nevolnost,
- žaludeční nevolnost,
- žaludeční potíže po jídle,
- pálení rtů,
- zubní kaz,
- kožní vyrážka, kopřivka, svědění kůže,
- zánět sliznice v ústech s vředy nebo bez nich
- zvýšené pocení,
- svalové křeče a bolesti ve svalech,
- bolest v horních nebo dolních končetinách,
- bolest svalů, kostí nebo kloubů hrudníku,
- únava
- zvýšení krevního tlaku,
- pokles hladiny některých složek krve: určitého typu bílých krvinek nazývaných granulocyty, draslíku nebo kortizolu,
- zvýšení hladiny některých složek krve: glukózy, C-reaktivního proteinu, počtu krevních destiček, inzulinu, volných mastných kyselin nebo ketonů.

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000)
- hrudní plísňové infekce,
- snížená chuť k jídlu,
- poruchy spánku (příliš málo spánku nebo nadměrně dlouhý spánek),
- úporná bolest na hrudníku,
- pocit vynechaného srdečního stahu nebo srdečních stahů navíc, neobvykle pomalá srdeční činnost,
- zhoršení astmatu,
- únik krve z cévy do tkání, které ji obklopují,
- snížení krevního tlaku,
- slabost,
- bolest v zadní části úst a hrdla,
- zánět hltanu,
- sucho v hrdle,
- bolestivé a časté močení,
- potíže a bolest při močení,
- zánět ledvin.

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10 000)
- nízký počet určitých krevních buněk nazývaných krevní destičky,
- pocit dechové nedostatečnosti nebo dušnosti,
- otoky rukou a nohou,
- zpomalení růstu u dětí a dospívajících.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)
- rozmazané vidění.

Dlouhodobé používání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů může ve velmi vzácných případech mít účinky na organismus:
- problémy s funkcí nadledvin (potlačení funkce nadledvin),
- snížení kostní minerální denzity (řídnutí kostí),
- zakalení oční čočky (katarakta).

Přípravek Trimbow neobsahuje vysokou dávku inhalačního kortikosteroidu, ale lékař Vám občas může chtít změřit hladinu kortizolu v krvi.

Následující nežádoucí účinky se rovněž mohou vyskytnout při dlouhodobém používání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů, jejich frekvence však není známá (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):
- deprese,
- pocit obav, nervozity, nadměrného vzrušení nebo podrážděnost.

Výskyt těchto příhod je pravděpodobnější u dětí.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Trimbow uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chraňte před mrazem.
Nevystavujte teplotám nad 50 °C.
Neperforujte tlakový obal.

Před výdejem:
Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Po výdeji (obdržení léku v lékárně):

Tlakový obal s obsahem 60 vstřiků:	Uchovávejte inhalátor při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 2 měsíců.
Tlakový obal s obsahem 120 (balení s 1 obalem nebo vícečetné balení) a 180 vstřiků:	Uchovávejte inhalátor při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 4 měsíců.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Trimbow obsahuje
Léčivými látkami jsou beclometasoni dipropionas, formoteroli fumaras dihydricus a glycopyrronium.

Jedna podaná dávka (dávka uvolněná přes náustek) obsahuje beclometasoni dipropionas 87 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 11 mikrogramů).

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 12,5 mikrogramu).

Dalšími složkami jsou bezvodý ethanol (viz bod 2), kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norfluran.

Tento léčivý přípravek obsahuje fluorované skleníkové plyny.
Jeden inhalátor s 60 vstřiky obsahuje 6,481 g norfluranu (HFC-134a), což odpovídá 0,009 tunám ekvivalentu CO_2 (potenciál globálního oteplování GWP = 1430).
Jeden inhalátor se 120 vstřiky obsahuje 10,37 g norfluranu (HFC-134a), což odpovídá 0,015 tunám ekvivalentu CO_2 (potenciál globálního oteplování GWP = 1430).
Jeden inhalátor se 180 vstřiky obsahuje 14,259 g norfluranu (HFC-134a), což odpovídá 0,02 tunám ekvivalentu CO_2 (potenciál globálního oteplování GWP = 1430).

Jak přípravek Trimbow vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Trimbow je roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

Přípravek Trimbow se dodává v tlakovém obalu (potažený hliník) s dávkovacím ventilem. Tlakový obal je vložen do plastového inhalátoru. Jeho součástí je náustek s plastovým ochranným víčkem, a buď počítadlo dávek (obaly s obsahem 60 a 120 vstřiků) nebo indikátor dávek (obaly s obsahem 180 vstřiků).

Jedno balení obsahuje jeden tlakový obal s obsahem 60 vstřiků, 120 vstřiků nebo 180 vstřiků. Kromě toho jsou k dispozici vícečetná balení s obsahem 240 vstřiků (2 tlakové obaly, každý s obsahem 120 vstřiků) nebo s obsahem 360 vstřiků (3 tlakové obaly, každý s obsahem 120 vstřiků).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itálie

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Lietuva
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Portugal
Tecnifar- Indústria Técnica Farmacêutica S.A.
Telephone number: +351 210330700

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

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Trimbow 172 mikrogramů/5 mikrogramů/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Trimbow a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trimbow používat
3. Jak se přípravek Trimbow používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trimbow uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Trimbow a k čemu se používá

Přípravek Trimbow je lék pomáhající při dýchání, který obsahuje tři léčivé látky:
- beklometason-dipropionát,
- dihydrát formoterol-fumarátu a
- glykopyrronium.

Beklometason-dipropionát patří do skupiny léků nazývaných kortikosteroidy, které působí tak, že zmenšují otok a podráždění plic.

Formoterol a glykopyrronium jsou léky nazývané bronchodilatancia s dlouhodobým účinkem. Působí různými způsoby a uvolňují svaly v dýchacích cestách. Tím napomáhají rozšíření dýchacích cest a umožňují snadněji dýchat.

Pravidelná léčba těmito třemi léčivými látkami přináší úlevu od příznaků, jako je dušnost, sípání a kašel u dospělých pacientů s obstrukční plicní nemocí.

Trimbow se používá pro pravidelnou léčbu astmatu u dospělých.

Přípravek Trimbow může omezit náhlá zhoršení (vzplanutí) příznaků astmatu. Astma je závažné, dlouhodobé onemocnění, při kterém se svaly obklopující dýchací cesty stáhnou (bronchokonstrikce) a jsou oteklé a podrážděné (zánět). Příznaky přicházejí a odcházejí a zahrnují dušnost, sípání, tlak na hrudi a kašel.

Je třeba, abyste přípravek Trimbow používal(a) každý den, nejen když máte problémy s dýcháním nebo jiné příznaky astmatu. Tak zajistíte odpovídající zvládání astmatu. Nepoužívejte tento přípravek k úlevě od náhlého záchvatu dušnosti nebo sípání.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trimbow používat

Nepoužívejte přípravek Trimbow

Jestliže jste alergický(á) na beklometason-dipropionát, formoterol-fumarát dihydrát a/nebo glykopyrronium nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Přípravek Trimbow se používá jako udržovací léčba obstrukčního onemocnění plic. Nepoužívejte tento lék k léčbě náhlého záchvatu dechové nedostatečnosti nebo sípání.

Pokud se Vám zhorší dýchání

Pokud zaznamenáte zhoršující se dušnost nebo sípání (dýchání s pískavým zvukem) ihned po inhalaci léku, přestaňte inhalátor Trimbow používat a neprodleně použijte rychle působící úlevový inhalátor. Ihned kontaktujte svého lékaře. Lékař posoudí Vaše příznaky a podle potřeby může zahájit jinou léčbu.
Viz také bod 4, „Možné nežádoucí účinky“.

Pokud se Vaše onemocnění plic zhorší

Pokud se Vaše příznaky zhorší nebo jsou obtížně zvladatelné (např. jestliže častěji používáte samostatný úlevový inhalátor) nebo jestliže úlevový inhalátor nezlepšuje Vaše příznaky, ihned navštivte svého lékaře. Onemocnění plic se může zhoršovat a je možné, že lékař Vám bude muset předepsat jinou léčbu.

Před použitím přípravku Trimbow se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- Jestliže máte problémy se srdcem, jako je angina pectoris (bolest srdce, bolest na hrudi), nedávný srdeční záchvat (srdeční infarkt), srdeční selhání, zúžení tepen kolem srdce (ischemická choroba srdeční), onemocnění srdečních chlopní nebo jakékoliv jiné abnormality srdce nebo pokud máte onemocnění známé jako hypertrofická obstrukční kardiomyopatie (také známé jako HOCM, tj. stav s abnormálním srdečním svalem).

- Jestliže máte poruchy srdečního rytmu, jako je nepravidelná srdeční frekvence, rychlý pulz nebo bušení srdce, nebo pokud jste byli upozorněni, že záznam činnosti Vašeho srdce (EKG) je abnormální.

- Jestliže máte zúžení tepen (také známé jako ateroskleróza), pokud máte vysoký krevní tlak nebo aneurysma (abnormální vyboulení stěny krevních cév).

- Jestliže máte zvýšenou činnost štítné žlázy.

- Jestliže máte nízkou hladinu draslíku v krvi (hypokalemii). Kombinace přípravku Trimbow s některými jinými léky k léčbě onemocnění plic nebo léky, jako jsou např. diuretika (léky vyvolávající vylučování vody z těla, určené k léčbě srdečních onemocnění nebo vysokého krevního tlaku), může způsobit výrazný pokles hladiny draslíku v krvi. Proto Vám lékař občas může chtít změřit hladinu draslíku v krvi.

- Jestliže máte onemocnění jater nebo ledvin.

- Jestliže máte diabetes (cukrovku). Vysoké dávky formoterolu mohou zvýšit hladinu glukózy v krvi, a proto Vám musí být provedena dodatečná vyšetření krve ke zjištění hladiny cukru v krvi, až začnete tento přípravek používat a také v průběhu léčby.

- Jestliže máte nádor nadledvin (známý jako feochromocytom).

- Jestliže Vám má být podáno anestetikum. V závislosti na typu anestetika může být nutné, abyste přestal(a) používat přípravek Trimbow nejméně 12 hodin před anestezií.

- Jestliže se léčíte nebo jste se někdy léčil(a) s tuberkulózou (TBC) nebo máte-li infekci hrudníku.

- Jestliže máte oční onemocnění nazývané glaukom s úzkým úhlem.

- Jestliže máte potíže s močením.

- Jestliže máte infekci v ústech nebo v hrdle.

Pokud se Vás kterýkoli z výše uvedených stavů týká, před použitím přípravku Trimbow to sdělte svému lékaři.
Pokud máte nebo jste měl(a) jakékoli zdravotní problémy nebo alergie, nebo pokud si nejste jistý(á), zda můžete přípravek Trimbow používat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento inhalátor používat.

Jestliže již používáte přípravek Trimbow

Jestliže dlouhodobě používáte přípravek Trimbow nebo vysoké dávky jiných inhalačních kortikosteroidů a dostanete se do situace vyvolávající stres (např. po přijetí do nemocnice po nehodě, po vážném zranění nebo před operací), může být nutné užívat více tohoto přípravku. V takové situaci Vám tedy lékař může zvýšit dávku kortikosteroidů a předepsat Vám je jako tablety nebo injekce, abyste se se stresovou situací vyrovnal(a).
Pokud se u Vás objeví rozmazané vidění nebo jiná porucha zraku, obraťte se na svého lékaře.

Děti a dospívající
Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Trimbow
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká také léků podobných přípravku Trimbow používaných k léčbě plicních onemocnění.

Některé léky mohou zvyšovat účinky přípravku Trimbow, a pokud tyto léky užíváte (včetně některých léků na HIV: ritonavir, kobicistat), Váš lékař může rozhodnout, že je třeba Vás pečlivě sledovat.

Nepoužívejte tento přípravek s léky zvanými beta-blokátory (používanými k léčbě některých srdečních potíží, jako je angina pectoris, nebo ke snížení krevního tlaku), pokud Vám lékař nepředepsal beta-blokátor, který nemá vliv na dýchání. Beta-blokátory (včetně očních kapek obsahujících beta-blokátory) mohou snížit účinky formoterolu nebo způsobit, že formoterol nebude účinkovat vůbec. Naopak použití jiných beta2-agonistů (léků, které účinkují stejně jako formoterol) může účinky formoterolu zvyšovat.

Použití přípravku Trimbow spolu s:

- léky užívanými k léčbě
  - abnormálního srdečního rytmu (chinidin, disopyramid, prokainamid),
  - alergických reakcí (antihistaminika),
  - příznaků deprese nebo duševních poruch, jako jsou inhibitory monoaminooxidázy (například fenelzin a isokarboxazid), tricyklická antidepresiva (například amitriptylin a imipramin) či fenothiaziny,

  může způsobit změny na elektrokardiogramu (EKG, záznam srdeční aktivity). Může také zvýšit riziko poruch srdečního rytmu (komorových arytmií).

- léky užívanými k léčbě Parkinsonovy choroby (levodopa), k léčbě nedostatečné funkce štítné žlázy (levothyroxin), léky obsahujícími oxytocin (který způsobuje děložní kontrakce) a alkoholem může zvýšit pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků formoterolu na srdce.

- inhibitory monoaminooxidázy (MAOI), včetně léků s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, které se používají k léčbě duševních poruch, může způsobit zvýšení krevního tlaku.

- léky užívanými k léčbě onemocnění srdce (digoxin) může způsobit pokles hladiny draslíku v krvi. Tím se může zvýšit pravděpodobnost vzniku poruchy srdečního rytmu.

- jinými léky užívanými k léčbě obstrukčního onemocnění plic (teofylin, aminofylin nebo kortikosteroidy) a diuretiky může také způsobit pokles hladiny draslíku v krvi.

- některými anestetiky může zvýšit riziko vzniku poruchy srdečního rytmu.

- disulfiramem, lékem užívaným k léčbě osob s alkoholismem (problémy s nadměrnou konzumací alkoholu), nebo metronidazolem, antibiotikem užívaným k léčbě infekce v těle, může způsobit nežádoucí účinky (např. nevolnost, zvracení, bolesti břicha) vzhledem k malému množství alkoholu obsaženému v přípravku Trimbow.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Trimbow byste měla užívat během těhotenství pouze v případě, že Vám to doporučí Váš lékař. Nedoporučuje se užívat přípravek Trimbow během porodu v důsledku inhibičních účinků formoterolu na děložní kontrakce.
V období kojení byste neměla užívat přípravek Trimbow. Musíte se se svým lékařem rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem Trimbow při zvážení přínosu kojení pro Vaše dítě a přínosu léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Není pravděpodobné, že by přípravek Trimbow ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek Trimbow obsahuje ethanol
Tento léčivý přípravek obsahuje 8,856 mg alkoholu (ethanolu) v jednom vstřiku, což odpovídá 17,712 mg na dávku dvou vstřiků. Množství alkoholu ve dvou vstřicích tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml vína nebo piva. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

3. Jak se přípravek Trimbow používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je dvě dávky (vstřiky) ráno a dvě dávky (vstřiky) večer.

Nepoužívejte více přípravku, než kolik Vám lékař sdělil, že máte používat.
Je třeba, abyste přípravek Trimbow používal(a) každý den, i když Vám astma nepůsobí žádné potíže.
Nepoužívejte tento přípravek k úlevě od náhlého záchvatu dušnosti nebo sípání.

Pokud máte pocit, že lék není příliš účinný, poraďte se s lékařem.

Pokud jste dříve používal(a) jiný inhalátor obsahující beklometason-dipropionát, poraďte se se svým lékařem, neboť účinná dávka beklometason-dipropionátu v přípravku Trimbow pro léčbu obstrukčního onemocnění plic může být nižší než u některých jiných inhalátorů.

Způsob podání
Přípravek Trimbow je určen k inhalačnímu podání.
Lék vdechujte ústy, odkud se dostane přímo do plic.

Tento léčivý přípravek je dodáván v tlakovém obalu s plastovým inhalátorem s náustkem.

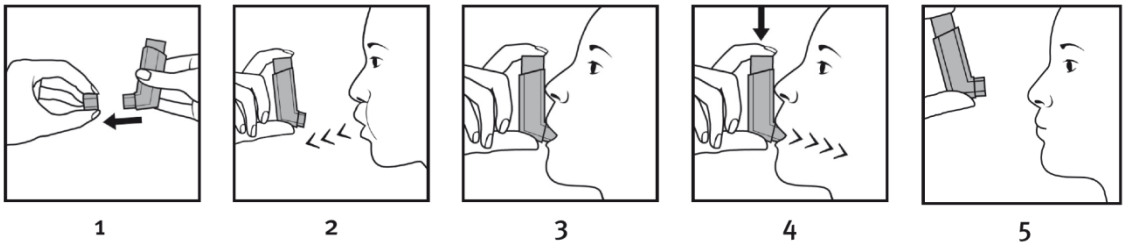
Přípravek Trimbow je k dispozici ve dvou velikostech obalu:
- obal s obsahem 60 vstřiků,
- obal s obsahem 120 vstřiků.

Na zadní straně inhalátoru se nachází počítadlo, které ukazuje, kolik dávek zbývá. Při každém stisknutí tlakového obalu je podána jedna dávka (vstřik) léku a údaj na počítadle se sníží o hodnotu jedna. Inhalátor nesmíte upustit, protože by mohlo dojít ke snížení hodnoty na počítadle.

Zkouška inhalátoru
Než inhalátor použijete poprvé, vyzkoušejte jej následujícím způsobem a ujistěte se, že správně funguje.
1. V závislosti na velikosti Vám předepsaného obalu zkontrolujte, že počítadlo dávek ukazuje údaj 61 nebo 121.
2. Sejměte ochranné víčko z náustku.
3. Držte inhalátor ve svislé pozici náustkem dolů.
4. Nasměrujte náustek směrem od sebe a silným stisknutím tlakového obalu uvolněte z inhalátoru jednu dávku (vstřik).
5. Zkontrolujte počítadlo dávek. Jestliže zkoušíte inhalátor poprvé, počítadlo by mělo ukazovat tuto hodnotu:

60 - používáte-li obal s obsahem 60 vstřiků	**120** - používáte-li obal s obsahem 120 vstřiků

Jak inhalátor používat
Při inhalaci stůjte nebo seďte zpříma.
DŮLEŽITÉ: Kroky 2 až 5 neprovádějte příliš rychle.



1. Sejměte ochranné víčko náustku a zkontrolujte, že náustek je čistý, bez prachu a nečistot.
2. Vydechněte pomalu a jak nejvíce je to možné, abyste vyprázdnil(a) plíce.

3. Držte inhalátor ve svislé poloze s náustkem dole, vložte náustek do úst mezi zuby a pevně jej sevřete, ale nekousejte. Obemkněte rty náustek, jazyk má ležet naplocho pod ním.
4. Pomalu a hluboce se nadechněte ústy, aby se plíce naplnily vzduchem (mělo by to trvat přibližně 4-5 sekund). Ihned poté, co se začnete nadechovat, pevně zatlačte na horní část tlakového obalu, aby byla podána jedna dávka (vstřik).
5. Pak zadržte dech, co nejdéle je to možné, poté vyjměte inhalátor z úst a pomalu vydechněte. Nevydechujte do inhalátoru.
6. Zkontrolujte, že se počet dávek uváděný počítadlem snížil o hodnotu 1.

Při podání druhé dávky držte inhalátor ve svislé poloze po dobu přibližně půl minuty, a poté zopakujte kroky 2 až 5.

Pokud se po inhalaci objeví obláček „mlhy“, vycházející buď z horní části inhalátoru nebo po stranách úst, znamená to, že se přípravek Trimbow nedostane do plic tak, jak by měl. Užijte další dávku podle pokynů uvedených od kroku 2.

Po použití znovu nasaďte ochranné víčko.

Aby se zabránilo riziku plísňové infekce úst a hrdla, po každém použití inhalátoru si vypláchněte ústa nebo vykloktejte vodou bez jejího spolknutí nebo si vyčistěte zuby.

Kdy si obstarat nový inhalátor
Nový inhalátor si obstarejte, když počítadlo dávek ukazuje číslo 20. Přestaňte inhalátor používat, jakmile počítadlo ukazuje 0, neboť množství přípravku zbylé v nádobce nemusí stačit k podání úplné dávky.

Máte-li slabý stisk, může být snadnější držet inhalátor oběma rukama: položte oba ukazováky na horní část inhalátoru a oba palce na dno inhalátoru.

Pokud Vám činí obtíže použít inhalátor na začátku nádechu, můžete použít nástavec AeroChamber Plus. Požádejte o tento nástavec svého lékaře nebo lékárníka.
Je důležité, abyste si přečetl(a) příbalovou informaci, která je dodávána s nástavcem AeroChamber Plus, a pečlivě dodržoval(a) pokyny týkající se použití a čištění tohoto nástavce.

Čištění inhalátoru Trimbow
Inhalátor čistěte jednou týdně.
1. Nevyjímejte tlakový obal z inhalátoru a k čištění inhalátoru nepoužívejte vodu či jiné tekutiny.
2. Sejměte ochranné víčko z náustku tak, že jej z inhalátoru stáhnete.
3. Otřete vnitřní a vnější stranu náustku a inhalátoru čistým suchým hadříkem nebo ubrouskem.
4. Nasaďte víčko náustku zpět.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Trimbow, než jste měl(a)
Je důležité, abyste používal(a) dávku přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte předepsanou dávku bez porady s lékařem.
Jestliže jste použil(a) více přípravku Trimbow, než jste měl(a), mohou se vyskytnout nežádoucí účinky, popsané v bodě 4.
Jestliže jste použil(a) více přípravku Trimbow, než jste měl(a), a jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z uvedených příznaků, informujte svého lékaře. Je možné, že lékař bude chtít provést určité krevní testy.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Trimbow
Použijte přípravek, jakmile si vzpomenete. Jestliže se již blíží doba použití následující dávky, nepoužijte vynechanou dávku, ale použijte až následující dávku ve správnou dobu. Dávku nezdvojnásobujte.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Trimbow
Je důležité používat přípravek Trimbow každý den. Nepřestávejte používat přípravek Trimbow ani nesnižujte jeho dávku, a to ani v případě, že se cítíte lépe nebo nemáte žádné příznaky. Pokud tak chcete učinit, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Existuje riziko, že bezprostředně po použití přípravku Trimbow dojde ke zhoršení dušnosti a sípání; tyto příznaky jsou známé jako paradoxní bronchospasmus (může se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000). V takovém případě přestaňte používat přípravek Trimbow a neprodleně použijte rychle působící úlevový inhalátor ke zvládnutí dušnosti a sípání. Ihned kontaktujte svého lékaře.

Ihned informujte svého lékaře,
- jestliže se u Vás objeví jakákoli alergická reakce, jako je kožní alergie, kopřivka, svědění kůže, kožní vyrážka (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100), zarudnutí kůže, otoky kůže nebo sliznic, zejména očí, obličeje, rtů a hrdla (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000).
- jestliže se u Vás objeví bolest oka nebo nepříjemný pocit v očích a přechodně rozmazané vidění, vizuální halové jevy nebo barevné obrazce provázené zarudlýma očima. Může se jednat o příznaky akutního záchvatu glaukomu s úzkým úhlem (může se vyskytnout až u 1 osoby z 10 000).

Informujte svého lékaře, jestliže budete mít při používání přípravku Trimbow kterýkoli z následujících příznaků, neboť se může jednat o příznaky plicní infekce (může se vyskytnout až u 1 z 10 osob):
- horečka nebo zimnice,
- zvýšená produkce hlenu, změna barvy hlenu,
- zhoršení kašle nebo zhoršené potíže s dýcháním.

Možné nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a seřazeny podle frekvence.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)
- bolest v krku,
- rýma nebo ucpaný nos a kýchání,
- plísňové infekce v ústech. Vypláchnutí úst nebo vykloktání vodou a vyčištění zubů ihned po inhalaci pomáhá zabránit těmto nežádoucím účinkům.
- chrapot,
- bolest hlavy,
- infekce močových cest.

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- chřipka,
- zánět dutin,
- svědění v nose, rýma nebo ucpaný nos,
- plísňové infekce hrdla nebo jícnu,
- poševní plísňové infekce,
- neklid,
- třes,
- závratě,
- abnormální nebo snížené vnímání chuti,
- necitlivost,
- zánět ucha,
- nepravidelná srdeční činnost,
- změny na elektrokardiogramu (záznamu srdeční aktivity),
- neobvykle rychlá srdeční činnost a poruchy srdečního rytmu,
- bušení srdce (pocit neobvyklého bušení srdce),
- zarudnutí obličeje,
- zvýšený přítok krve do některých tkání v těle,
- astmatický záchvat,
- kašel a produktivní kašel,
- podráždění hrdla,
- krvácení z nosu,
- zarudnutí hltanu,
- sucho v ústech,
- průjem,
- potíže při polykání,
- nevolnost,
- žaludeční nevolnost,
- žaludeční potíže po jídle,
- pálení rtů,
- zubní kaz,
- kožní vyrážka, kopřivka, svědění kůže,
- zánět sliznice v ústech s vředy nebo bez nich
- zvýšené pocení,
- svalové křeče a bolesti ve svalech,
- bolest v horních nebo dolních končetinách,
- bolest svalů, kostí nebo kloubů hrudníku,
- únava
- zvýšení krevního tlaku,
- pokles hladiny některých složek krve: určitého typu bílých krvinek nazývaných granulocyty, draslíku nebo kortizolu,
- zvýšení hladiny některých složek krve: glukózy, C-reaktivního proteinu, počtu krevních destiček, inzulinu, volných mastných kyselin nebo ketonů.

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000)

- hrudní plísňové infekce,
- snížená chuť k jídlu,
- poruchy spánku (příliš málo spánku nebo nadměrně dlouhý spánek),
- úporná bolest na hrudníku,
- pocit vynechaného srdečního stahu nebo srdečních stahů navíc, neobvykle pomalá srdeční činnost,
- zhoršení astmatu,
- únik krve z cévy do tkání, které ji obklopují,
- snížení krevního tlaku,
- slabost,
- bolest v zadní části úst a hrdla,
- zánět hltanu,
- sucho v hrdle,
- bolestivé a časté močení,
- potíže a bolest při močení,
- zánět ledvin.

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10 000)

- nízký počet určitých krevních buněk nazývaných krevní destičky,
- pocit dechové nedostatečnosti nebo dušnosti,
- otoky rukou a nohou,
- zpomalení růstu u dětí a dospívajících.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- rozmazané vidění.

Dlouhodobé používání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů může ve velmi vzácných případech mít účinky na organismus:

- problémy s funkcí nadledvin (potlačení funkce nadledvin),
- snížení kostní minerální denzity (řídnutí kostí),
- zakalení oční čočky (katarakta).

Přípravek Trimbow neobsahuje vysokou dávku inhalačního kortikosteroidu, ale lékař Vám občas může chtít změřit hladinu kortizolu v krvi.

Následující nežádoucí účinky se rovněž mohou vyskytnout při dlouhodobém používání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů, jejich frekvence však není známá (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):
- deprese,
- pocit obav, nervozity, nadměrného vzrušení nebo podrážděnost.

Výskyt těchto příhod je pravděpodobnější u dětí.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Trimbow uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chraňte před mrazem.
Nevystavujte teplotám nad 50 °C.
Neperforujte tlakový obal.

Před výdejem:
Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C).

Po výdeji (obdržení léku v lékárně):

Tlakový obal s obsahem 60 vstřiků:	Uchovávejte inhalátor při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 2 měsíců.
Tlakový obal s obsahem 120 vstřiků:	
• z jednotlivého balení	Uchovávejte inhalátor při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 3 měsíců.
• z vícečetného balení	Uchovávejte vícečetné balení v chladničce (2 °C-8°C). Před použitím vyjměte na několik minut jeden inhalátor z chladničky, aby se roztok ohřál. Po použití uchovávejte inhalátor při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 3 měsíců.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Trimbow obsahuje
Léčivými látkami jsou beclometasoni dipropionas, formoteroli fumaras dihydricus a glycopyrronium.

Jedna podaná dávka (dávka uvolněná přes náustek) obsahuje beclometasoni dipropionas 172 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 11 mikrogramů).

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 200 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 12,5 mikrogramu).

Dalšími složkami jsou bezvodý ethanol (viz bod 2), kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norfluran.

Tento léčivý přípravek obsahuje fluorované skleníkové plyny.
Jeden inhalátor s 60 vstřiky obsahuje 6,471 g norfluranu (HFC-134a), což odpovídá 0,009 tunám ekvivalentu CO_2 (potenciál globálního oteplování GWP = 1430).
Jeden inhalátor se 120 vstřiky obsahuje 10,354g norfluranu (HFC-134a), což odpovídá 0,015 tunám ekvivalentu CO_2 (potenciál globálního oteplování GWP = 1430).

Jak přípravek Trimbow vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Trimbow je roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

Přípravek Trimbow se dodává v tlakovém obalu (potažený hliník) s dávkovacím ventilem. Tlakový obal je vložen do plastového inhalátoru. Jeho součástí je náustek s plastovým ochranným víčkem, a počítadlo dávek (obaly s obsahem 60 a 120 vstřiků).

Jedno balení obsahuje jeden tlakový obal s obsahem 60 vstřiků nebo 120 vstřiků. Kromě toho jsou k dispozici vícečetná balení s obsahem 240 vstřiků (2 tlakové obaly, každý s obsahem 120 vstřiků) nebo s obsahem 360 vstřiků (3 tlakové obaly, každý s obsahem 120 vstřiků).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itálie

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Lietuva
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България
Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

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

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

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

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

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Trimbow 88 mikrogramů/5 mikrogramů/9 mikrogramů prášek k inhalaci
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Trimbow a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trimbow používat
3. Jak se přípravek Trimbow používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trimbow uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Trimbow a k čemu se používá

Přípravek Trimbow je lék pomáhající při dýchání, který obsahuje tři léčivé látky:
- beklometason-dipropionát,
- dihydrát formoterol-fumarátu a
- glykopyrronium.

Beklometason-dipropionát patří do skupiny léků nazývaných kortikosteroidy, které působí tak, že zmenšují otok a podráždění plic.

Formoterol a glykopyrronium jsou léky nazývané bronchodilatancia s dlouhodobým účinkem. Působí různými způsoby a uvolňují svaly v dýchacích cestách. Tím napomáhají rozšíření dýchacích cest a umožňují snadněji dýchat.

Pravidelná léčba těmito třemi léčivými látkami přináší úlevu od příznaků, jako je dušnost, sípání a kašel u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Přípravek Trimbow může omezit náhlá zhoršení (vzplanutí) příznaků CHOPN. CHOPN je závažné dlouhodobé onemocnění, v jehož průběhu dochází k zablokování dýchacích cest a poškození plicních sklípků v plicích. To pak vede k dýchacím potížím.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trimbow používat

Nepoužívejte přípravek Trimbow

Jestliže jste alergický(á) na beklometason-dipropionát, formoterol-fumarát dihydrát a/nebo glykopyrronium nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Přípravek Trimbow se používá jako udržovací léčba obstrukčního onemocnění plic. Nepoužívejte tento lék k léčbě náhlého záchvatu dechové nedostatečnosti nebo sípání.

Pokud se Vám zhorší dýchání

Pokud zaznamenáte zhoršující se dušnost nebo sípání (dýchání s pískavým zvukem) ihned po inhalaci léku, přestaňte inhalátor Trimbow používat a neprodleně použijte rychle působící úlevový inhalátor. Ihned kontaktujte svého lékaře. Lékař posoudí Vaše příznaky a podle potřeby může zahájit jinou léčbu.
Viz také bod 4, „Možné nežádoucí účinky“.

Pokud se Vaše onemocnění plic zhorší

Pokud se Vaše příznaky zhorší nebo jsou obtížně zvladatelné (např. jestliže častěji používáte samostatný úlevový inhalátor) nebo jestliže úlevový inhalátor nezlepšuje Vaše příznaky, ihned navštivte svého lékaře. Onemocnění plic se může zhoršovat a je možné, že lékař Vám bude muset předepsat jinou léčbu.

Před použitím přípravku Trimbow se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- Jestliže máte problémy se srdcem, jako je angina pectoris (bolest srdce, bolest na hrudi), nedávný srdeční záchvat (srdeční infarkt), srdeční selhání, zúžení tepen kolem srdce (ischemická choroba srdeční), onemocnění srdečních chlopní nebo jakékoliv jiné abnormality srdce nebo pokud máte onemocnění známé jako hypertrofická obstrukční kardiomyopatie (také známé jako HOCM, tj. stav s abnormálním srdečním svalem).

- Jestliže máte poruchy srdečního rytmu, jako je nepravidelná srdeční frekvence, rychlý pulz nebo bušení srdce, nebo pokud jste byli upozorněni, že záznam činnosti Vašeho srdce (EKG) je abnormální.

- Jestliže máte zúžení tepen (také známé jako ateroskleróza), pokud máte vysoký krevní tlak nebo aneurysma (abnormální vyboulení stěny krevních cév).

- Jestliže máte zvýšenou činnost štítné žlázy.

- Jestliže máte nízkou hladinu draslíku v krvi (hypokalemii). Kombinace přípravku Trimbow s některými jinými léky k léčbě onemocnění plic nebo léky, jako jsou např. diuretika (léky vyvolávající vylučování vody z těla, určené k léčbě srdečních onemocnění nebo vysokého krevního tlaku), může způsobit výrazný pokles hladiny draslíku v krvi. Proto Vám lékař občas může chtít změřit hladinu draslíku v krvi.

- Jestliže máte onemocnění jater nebo ledvin.

- Jestliže máte diabetes (cukrovku). Vysoké dávky formoterolu mohou zvýšit hladinu glukózy v krvi, a proto Vám musí být provedena dodatečná vyšetření krve ke zjištění hladiny cukru v krvi, až začnete tento přípravek používat a také v průběhu léčby.

- Jestliže máte nádor nadledvin (známý jako feochromocytom).

- Jestliže Vám má být podáno anestetikum. V závislosti na typu anestetika může být nutné, abyste přestal(a) používat přípravek Trimbow nejméně 12 hodin před anestezií.

- Jestliže se léčíte nebo jste se někdy léčil(a) s tuberkulózou (TBC) nebo máte-li infekci hrudníku.

- Jestliže máte oční onemocnění nazývané glaukom s úzkým úhlem.

- Jestliže máte potíže s močením.

- Jestliže máte infekci v ústech nebo v hrdle.

Pokud se Vás kterýkoli z výše uvedených stavů týká, před použitím přípravku Trimbow to sdělte svému lékaři.
Pokud máte nebo jste měl(a) jakékoli zdravotní problémy nebo alergie, nebo pokud si nejste jistý(á), zda můžete přípravek Trimbow používat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento inhalátor používat.

Jestliže již používáte přípravek Trimbow

Jestliže dlouhodobě používáte přípravek Trimbow nebo vysoké dávky jiných inhalačních kortikosteroidů a dostanete se do situace vyvolávající stres (např. po přijetí do nemocnice po nehodě, po vážném zranění nebo před operací), může být nutné užívat více tohoto přípravku. V takové situaci Vám tedy lékař může zvýšit dávku kortikosteroidů a předepsat Vám je jako tablety nebo injekce, abyste se se stresovou situací vyrovnal(a).
Pokud se u Vás objeví rozmazané vidění nebo jiná porucha zraku, obraťte se na svého lékaře.

Děti a dospívající
Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Trimbow
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká také léků podobných přípravku Trimbow používaných k léčbě plicních onemocnění.

Některé léky mohou zvyšovat účinky přípravku Trimbow, a pokud tyto léky užíváte (včetně některých léků na HIV: ritonavir, kobicistat), Váš lékař může rozhodnout, že je třeba Vás pečlivě sledovat.

Nepoužívejte tento přípravek s léky zvanými beta-blokátory (používanými k léčbě některých srdečních potíží, jako je angina pectoris, nebo ke snížení krevního tlaku), pokud Vám lékař nepředepsal beta-blokátor, který nemá vliv na dýchání. Beta-blokátory (včetně očních kapek obsahujících beta-blokátory) mohou snížit účinky formoterolu nebo způsobit, že formoterol nebude účinkovat vůbec. Naopak použití jiných beta2-agonistů (léků, které účinkují stejně jako formoterol) může účinky formoterolu zvyšovat.

Použití přípravku Trimbow spolu s:

- léky užívanými k léčbě
  - abnormálního srdečního rytmu (chinidin, disopyramid, prokainamid),
  - alergických reakcí (antihistaminika),
  - příznaků deprese nebo duševních poruch, jako jsou inhibitory monoaminooxidázy (například fenelzin a isokarboxazid), tricyklická antidepresiva (například amitriptylin a imipramin) či fenothiaziny,

  může způsobit změny na elektrokardiogramu (EKG, záznam srdeční aktivity). Může také zvýšit riziko poruch srdečního rytmu (komorových arytmií).

- léky užívanými k léčbě Parkinsonovy choroby (levodopa), k léčbě nedostatečné funkce štítné žlázy (levothyroxin), léky obsahujícími oxytocin (který způsobuje děložní kontrakce) a alkoholem může zvýšit pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků formoterolu na srdce.

- inhibitory monoaminooxidázy (MAOI), včetně léků s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, které se používají k léčbě duševních poruch, může způsobit zvýšení krevního tlaku.

- léky užívanými k léčbě onemocnění srdce (digoxin) může způsobit pokles hladiny draslíku v krvi. Tím se může zvýšit pravděpodobnost vzniku poruchy srdečního rytmu.

- jinými léky užívanými k léčbě obstrukčního onemocnění plic (teofylin, aminofylin nebo kortikosteroidy) a diuretiky může také způsobit pokles hladiny draslíku v krvi.

- některými anestetiky může zvýšit riziko vzniku poruchy srdečního rytmu.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Trimbow byste měla užívat během těhotenství pouze v případě, že Vám to doporučí Váš lékař. Nedoporučuje se užívat přípravek Trimbow během porodu v důsledku inhibičních účinků formoterolu na děložní kontrakce.
V období kojení byste neměla užívat přípravek Trimbow. Musíte se se svým lékařem rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem Trimbow při zvážení přínosu kojení pro Vaše dítě a přínosu léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Není pravděpodobné, že by přípravek Trimbow ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek Trimbow obsahuje laktózu
Laktóza obsahuje malé množství mléčných bílkovin, které mohou způsobit alergické reakce.

3. Jak se přípravek Trimbow používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je dvě inhalace ráno a dvě inhalace večer.

Pokud máte pocit, že lék není příliš účinný, poraďte se s lékařem.
Pokud jste dříve používal(a) jiný inhalátor obsahující beklometason-dipropionát, poraďte se se svým lékařem, neboť účinná dávka beklometason-dipropionátu v přípravku Trimbow pro léčbu obstrukčního onemocnění plic může být nižší než u některých jiných inhalátorů.

Způsob podání
Přípravek Trimbow je určen k inhalačnímu podání.
Lék vdechujte ústy, odkud se dostane přímo do plic.

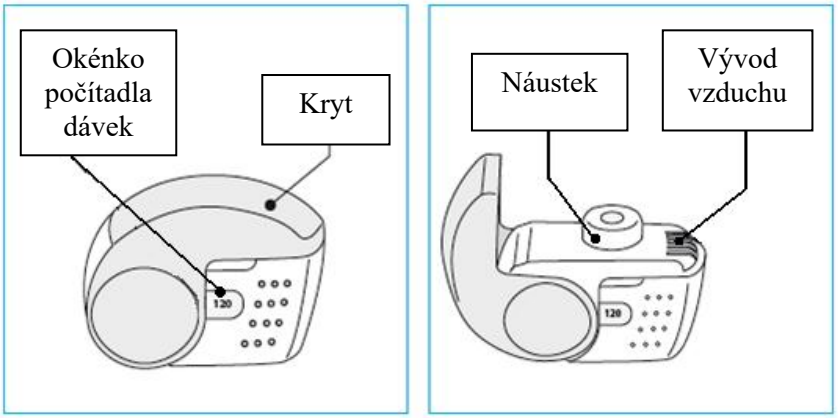
<u>Návod k použití</u>

Informace o obsahu balení jsou uvedeny v bodě 6.

Pokud obsah balení neodpovídá popisu uvedenému v bodě 6, vraťte inhalátor osobě, která Vám jej vydala, a požádejte o nový.

- **Nevyjímejte** inhalátor z váčku, pokud jej nechcete okamžitě použít.
- Inhalátor používejte pouze tak, jak je uvedeno.
- Dokud si nepotřebujete z inhalátoru podat dávku, dbejte na to, aby byl kryt zavřený.
- Když inhalátor nepoužíváte, uchovávejte jej na čistém a suchém místě.
- Za žádných okolností **se nepokoušejte** inhalátor rozebírat.

A. Hlavní prvky inhalátoru



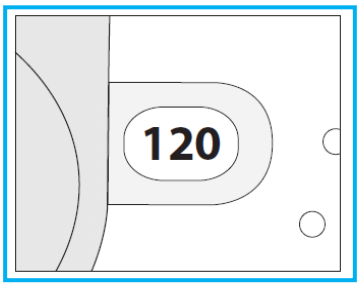
K podání dávky z inhalátoru jsou potřeba tři kroky: C1. otevřete, C2. inhalujte, C3. zavřete.

B. Než začnete používat nový inhalátor

1. **Otevřete váček a inhalátor vyjměte.**
   - Inhalátor **nepoužívejte**, pokud není váček zatavený nebo je poškozený. V takovém případě inhalátor vraťte osobě, která Vám jej vydala, a požádejte o nový.
   - Na štítek na krabičce zapište datum, kdy jste váček otevřel(a).

2. **Inhalátor zkontrolujte.**
   - Pokud inhalátor vypadá rozbitý nebo poškozený, vraťte jej osobě, která Vám jej vydala, a požádejte o nový.

3. **Zkontrolujte okénko počítadla dávek. Jestliže jste obdržel(a) nový inhalátor, v okénku uvidíte číslo „120“.**
   - **Nepoužívejte** nový inhalátor, je-li zobrazené číslo menší než „120“. Takový inhalátor vraťte osobě, která Vám jej vydala, a požádejte o nový.



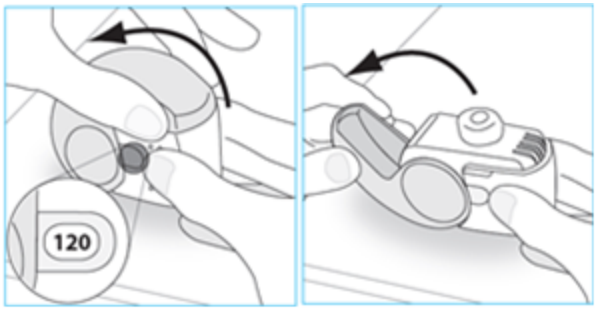
C. Jak se inhalátor používá

C.1. Otevřete

1. **Držte inhalátor pevně v poloze na výšku.**

2. **Zkontrolujte počet zbývajících dávek: Kterékoli číslo mezi „1“ a „120“ značí, že v inhalátoru zbývají dávky.**
   - Pokud se v okénku počítadla dávek zobrazuje „0“, v inhalátoru žádné dávky nezbývají. Inhalátor zlikvidujte a požádejte o nový.

3. **Úplně otevřete kryt.**



4. **Před inhalací vydechněte, jak nejvíce je to možné.**
   - **Nevydechujte** do inhalátoru.

C.2. Inhalujte

Je-li to možné, při inhalaci stůjte nebo seďte ve vzpřímené poloze.

1. **Inhalátor zvedněte, přiložte jej k ústům a rty obemkněte náustek.**
   - Když inhalátor držíte, **nezakrývejte** vývod vzduchu.
   - Vývodem vzduchu **nevdechujte**.

2. **Zhluboka a silou se nadechněte ústy.**
   - Při podání dávky si možná všimnete určité příchuti.
   - Je možné, že při podání dávky uslyšíte nebo ucítíte kliknutí.
   - **Nenadechujte se** nosem.
   - Během inhalace **neuvolňujte** rty z inhalátoru.

3. **Vyjměte inhalátor z úst.**

4. **Po dobu 5 až 10 sekund nebo tak dlouho, jak to bude možné, zadržte dech.**

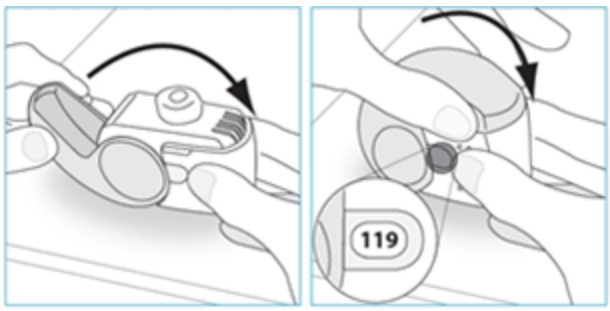
5. **Pomalu vydechněte.**
   - **Nevydechujte** do inhalátoru.

- Pokud si nejste jistý(á), že si dávku podáváte správně, obraťte se na svého lékárníka nebo lékaře.

C.3. Zavřete

1. **Umístěte inhalátor znovu do polohy na výšku a úplně zavřete kryt.**

2. **Zkontrolujte, zda se číslo na počítadle dávek o jednu dávku snížilo.**



- Pokud si nejste jistý(á), že se číslo na počítadle dávek po inhalaci o jednu dávku snížilo, počkejte do další plánované dávky a podejte si ji jako obvykle. Nepodávejte si dávku navíc.

3. Pokud si potřebujete podat další dávku, opakujte kroky C.1 až C.3.

D. Čištění

- Za normálních okolností nemusíte inhalátor čistit.
- Je-li to nutné, můžete inhalátor po použití otřít suchým hadříkem nebo papírovým ubrouskem.
  - Inhalátor **neomývejte** vodou ani jinou tekutinou. Udržujte jej v suchu.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Trimbow, než jste měl(a)
Je důležité, abyste používal(a) dávku přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte předepsanou dávku bez porady s lékařem.
Jestliže jste použil(a) více přípravku Trimbow, než jste měl(a), mohou se vyskytnout nežádoucí účinky, popsané v bodě 4.
Jestliže jste použil(a) více přípravku Trimbow, než jste měl(a), a jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z uvedených příznaků, informujte svého lékaře. Je možné, že lékař bude chtít provést určité krevní testy.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Trimbow
Použijte přípravek, jakmile si vzpomenete. Jestliže se již blíží doba použití následující dávky, nepoužijte vynechanou dávku, ale použijte až následující dávku ve správnou dobu. Dávku nezdvojnásobujte.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Trimbow
Je důležité používat přípravek Trimbow každý den. Nepřestávejte používat přípravek Trimbow ani nesnižujte jeho dávku, a to ani v případě, že se cítíte lépe nebo nemáte žádné příznaky. Pokud tak chcete učinit, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Existuje riziko, že bezprostředně po použití přípravku Trimbow dojde ke zhoršení dušnosti a sípání; tyto příznaky jsou známé jako paradoxní bronchospasmus (může se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000). V takovém případě přestaňte používat přípravek Trimbow a neprodleně použijte rychle působící úlevový inhalátor ke zvládnutí dušnosti a sípání. Ihned kontaktujte svého lékaře.

Ihned informujte svého lékaře,
- jestliže se u Vás objeví jakákoli alergická reakce, jako je kožní alergie, kopřivka, svědění kůže, kožní vyrážka (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100), zarudnutí kůže, otoky kůže nebo sliznic, zejména očí, obličeje, rtů a hrdla (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000).
- jestliže se u Vás objeví bolest oka nebo nepříjemný pocit v očích a přechodně rozmazané vidění, vizuální halové jevy nebo barevné obrazce provázené zarudlýma očima. Může se jednat o příznaky akutního záchvatu glaukomu s úzkým úhlem (může se vyskytnout až u 1 osoby z 10 000).

Informujte svého lékaře, jestliže budete mít při používání přípravku Trimbow kterýkoli z následujících příznaků, neboť se může jednat o příznaky plicní infekce (může se vyskytnout až u 1 z 10 osob):
- horečka nebo zimnice,
- zvýšená produkce hlenu, změna barvy hlenu,
- zhoršení kašle nebo zhoršené potíže s dýcháním.

Možné nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a seřazeny podle frekvence.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)
- bolest v krku,
- rýma nebo ucpaný nos a kýchání,
- plísňové infekce v ústech. Vypláchnutí úst nebo vykloktání vodou a vyčištění zubů ihned po inhalaci pomáhá zabránit těmto nežádoucím účinkům.
- chrapot,
- bolest hlavy,
- infekce močových cest.

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)
- chřipka,
- zánět dutin,
- svědění v nose, rýma nebo ucpaný nos,
- plísňové infekce hrdla nebo jícnu,
- poševní plísňové infekce,
- neklid,
- třes,
- závratě,
- abnormální nebo snížené vnímání chuti,
- necitlivost,
- zánět ucha,
- nepravidelná srdeční činnost,
- změny na elektrokardiogramu (záznamu srdeční aktivity),
- neobvykle rychlá srdeční činnost a poruchy srdečního rytmu,
- bušení srdce (pocit neobvyklého bušení srdce),
- zarudnutí obličeje,
- zvýšený přítok krve do některých tkání v těle,
- astmatický záchvat,
- kašel a produktivní kašel,
- podráždění hrdla,
- krvácení z nosu,
- zarudnutí hltanu,
- sucho v ústech,
- průjem,
- potíže při polykání,
- nevolnost,
- žaludeční nevolnost,
- žaludeční potíže po jídle,
- pálení rtů,
- zubní kaz,
- kožní vyrážka, kopřivka, svědění kůže,
- zánět sliznice v ústech s vředy nebo bez nich
- zvýšené pocení,
- svalové křeče a bolesti ve svalech,
- bolest v horních nebo dolních končetinách,
- bolest svalů, kostí nebo kloubů hrudníku,
- únava
- zvýšení krevního tlaku,
- pokles hladiny některých složek krve: určitého typu bílých krvinek nazývaných granulocyty, draslíku nebo kortizolu,
- zvýšení hladiny některých složek krve: glukózy, C-reaktivního proteinu, počtu krevních destiček, inzulinu, volných mastných kyselin nebo ketonů.

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000)
- hrudní plísňové infekce,
- snížená chuť k jídlu,
- poruchy spánku (příliš málo spánku nebo nadměrně dlouhý spánek),
- úporná bolest na hrudníku,
- pocit vynechaného srdečního stahu nebo srdečních stahů navíc, neobvykle pomalá srdeční činnost,
- zhoršení astmatu,
- únik krve z cévy do tkání, které ji obklopují,
- snížení krevního tlaku,
- slabost,
- bolest v zadní části úst a hrdla,
- zánět hltanu,
- sucho v hrdle,
- bolestivé a časté močení,
- potíže a bolest při močení,
- zánět ledvin.

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10 000)
- nízký počet určitých krevních buněk nazývaných krevní destičky,
- pocit dechové nedostatečnosti nebo dušnosti,
- otoky rukou a nohou,
- zpomalení růstu u dětí a dospívajících.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)
- rozmazané vidění.

Dlouhodobé používání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů může ve velmi vzácných případech mít účinky na organismus:
- problémy s funkcí nadledvin (potlačení funkce nadledvin),
- snížení kostní minerální denzity (řídnutí kostí),
- zakalení oční čočky (katarakta).

Přípravek Trimbow neobsahuje vysokou dávku inhalačního kortikosteroidu, ale lékař Vám občas může chtít změřit hladinu kortizolu v krvi.

Následující nežádoucí účinky se rovněž mohou vyskytnout při dlouhodobém používání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů, jejich frekvence však není známá (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):
- deprese,
- pocit obav, nervozity, nadměrného vzrušení nebo podrážděnost.

Výskyt těchto příhod je pravděpodobnější u dětí.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Trimbow uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte inhalátor v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, a inhalátor vyjměte z váčku až těsně před prvním použitím.

Po prvním otevření váčku je třeba přípravek spotřebovat do 6 týdnů a uchovávat jej na suchém místě. Na nalepovací štítek na vnější krabičce zapište datum, kdy jste váček otevřel(a), a štítek nalepte na spodní část inhalátoru.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Trimbow obsahuje
Léčivými látkami jsou beclometasoni dipropionas, formoteroli fumaras dihydricus a glycopyrronium.

Jedna podaná dávka (dávka uvolněná přes náustek) obsahuje beclometasoni dipropionas 88 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 11 mikrogramů).

Jedna odměřená dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 12,5 mikrogramu).

Dalšími složkami jsou monohydrát laktózy (viz bod 2) a magnesium-stearát.

Jak přípravek Trimbow vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Trimbow je bílý až téměř bílý prášek k inhalaci.
Dodává se v bílém plastovém inhalátoru zvaném NEXThaler s šedým krytem náustku a počítadlem inhalací.
Každý inhalátor je zataven do ochranného váčku.

Přípravek Trimbow je k dispozici v baleních obsahujících jeden inhalátor a ve vícečetných baleních obsahujících dva nebo tři inhalátory; každý inhalátor obsahuje 120 inhalací (120, 240 nebo 360 inhalací).
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itálie

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Lietuva
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.