

## 1. NÁZOV LIEKU

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

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

### Pomocná látka so známym účinkom:

Trimbow obsahuje 8,856 mg etanolu na jednu dávku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

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

Bezfarebný až žltkastý kvapalný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčanou dávkou sú dve inhalácie dvakrát denne.

Maximálnou dávkou sú dve inhalácie dvakrát denne.

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

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

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

### Zníženie dávky

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

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### Starší pacienti

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

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [Glomerular Filtration Rate, GFR]  $\geq 50$  až  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) až stredne závažnou (GFR  $\geq 30$  až  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) poruchou funkcie obličiek sa liek Trimbow môže používať v odporúčanej dávke. Použitie u pacientov so závažnou (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vyžadujúcich dialýzu, najmä ak sa spája so značným znížením telesnej hmotnosti, sa má zvážiť len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### Porucha funkcie pečene

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

#### Pediatrická populácia

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

### Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

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

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

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

### Návod na použitie

#### *Príprava inhalátora na prvé použitie*

Pred prvým použitím inhalátora má pacient vystreknúť jednu dávku do vzduchu, aby sa uistil, že inhalátor správne funguje (príprava). Pred prípravou tlakových obalov so 60 alebo 120 dávkami na

prvé použitie má počítadlo ukazovať číslo 61 alebo 121. Po príprave na prvé použitie má počítadlo ukazovať číslo 60 alebo 120.

#### *Používanie inhalátora*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Kedy je potrebný nový inhalátor*

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

#### *Dodatočné pokyny pre konkrétne skupiny pacientov*

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

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

#### *Čistenie*

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

### 4.3 Kontraindikácie

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Liek nie je určený na akútne použitie

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

#### Precitlivosť

Po podaní boli hlásené okamžité reakcie z precitlivosti. Ak sa vyskytnú prejavy svedčiace o alergických reakciách, najmä angioedém (vrátane ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, opuchu jazyka, pier a tváre), urtikária alebo kožná vyrážka, liečba sa má okamžite prerušiť a má sa nasadiť alternatívna liečba.

#### Paradoxný bronchospazmus

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

#### Zhoršenie choroby

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

#### Kardiovaskulárne účinky

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

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

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

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

### Systémové účinky kortikosteroidov

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

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

### Hypokaliémia

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

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

### Hyperglykémia

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

### Anticholinergný účinok

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

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

### Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek

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

U týchto pacientov sa má sledovať možný výskyt nežiaducich reakcií.

### Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene

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

## Prevenca orofaryngeálnych infekcií

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

## Poruchy videnia

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

## Zníženie dávky

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

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

## Obsah etanolu

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Farmakokinetické interakcie

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

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

### Farmakodynamické interakcie

#### Interakcie súvisiace s formoterolom

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

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

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

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

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

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

#### Interakcie súvisiace s glykopyróniom

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

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

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

#### Gravidita

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

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

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

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

#### Dojčenie

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

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

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

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

## Fertilita

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

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
Infekcie a nákazy	pneumónia (u CHOCHP pacientov), faryngitída, orálna kandidóza, infekcia močových ciest <sup>1</sup> , nazofaryngitída <sup>1</sup>	časté
	influenza <sup>1</sup> , orálna plesňová infekcia, orofaryngeálna kandidóza, ezofageálna kandidóza, plesňová (oro)faryngitída, sinusitída <sup>1</sup> , rinitída <sup>1</sup> , gastroenteritída <sup>1</sup> , vulvovaginálna kandidóza <sup>1</sup>	menej časté
	infekcia dolných dýchacích ciest (plesňová)	zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	granulocytopénia <sup>1</sup>	menej časté
	trombocytopénia <sup>1</sup>	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	alergická dermatitída <sup>1</sup>	menej časté
	reakcie z precitlivenosti vrátane erytému, opuchu pier, tváre, očí a hltana	zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	adrenálna supresia <sup>1</sup>	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia, hyperglykémia	menej časté
	znížená chuť do jedla	zriedkavé
Psychické poruchy	nepokoj <sup>1</sup>	menej časté



<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
	psychomotorická hyperaktivita <sup>1</sup> , poruchy spánku <sup>1</sup> , úzkosť, depresia <sup>1</sup> , agresivita <sup>1</sup> , zmeny v správaní (najmä u detí) <sup>1</sup>	neznáme
	insomnia	zriedkavé
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté
	tremor, závrat, dysgeúzia <sup>1</sup> , hypoestézia <sup>1</sup>	menej časté
	hypersomnia	zriedkavé
Poruchy oka	rozmazané videnie <sup>1</sup> (pozri tiež časť 4.4)	neznáme
	glaukóm <sup>1</sup> , katarakta <sup>1</sup>	veľmi zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	zápal Eustachovej trubice <sup>1</sup>	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	fibrilácia predsiení, predĺženie intervalu QT na EKG, tachykardia, tachyarytmia <sup>1</sup> , palpitácie	menej časté
	angina pectoris (stabilizovaná <sup>1</sup> a nestabilizovaná), extrasystoly (ventrikulárne <sup>1</sup> a supraventrikulárne), nodálny rytmus, sínusová bradykardia	zriedkavé
Poruchy ciev	hyperémia <sup>1</sup> , nával krvi <sup>1</sup> , hypertenzia	menej časté
	extravazácia krvi	zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dysfónia	časté
	astmatická kríza <sup>1</sup> , kašeľ, produktívny kašeľ <sup>1</sup> , podráždenie hrdla, epistaxa <sup>1</sup> , faryngeálny erytém	menej časté
	paradoxný bronchospazmus <sup>1</sup> , exacerbácia astmy, orofaryngeálna bolesť, faryngeálny zápal, sucho v hrdle	zriedkavé
	dyspnoe <sup>1</sup>	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka <sup>1</sup> , sucho v ústach, dysfágia <sup>1</sup> , nauzea, dyspepsia <sup>1</sup> , pálenie pier <sup>1</sup> , zubný kaz <sup>1</sup> , (aftózna) stomatitída	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka <sup>1</sup> , urtikária, pruritus, hyperhidróza <sup>1</sup>	menej časté
	angioedém <sup>1</sup>	zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče, myalgia, bolesť končatín <sup>1</sup> , muskuloskeletálna bolesť hrudníka <sup>1</sup>	menej časté
	spomalenie rastu <sup>1</sup>	veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	dyzúria, retencia moču, nefritída <sup>1</sup>	zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava <sup>1</sup>	menej časté
	asténia	zriedkavé
	periférny edém <sup>1</sup>	veľmi zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu <sup>1</sup> , zvýšený počet trombocytov <sup>1</sup> , zvýšená hladina voľných mastných kyselín <sup>1</sup> , zvýšená hladina inzulínu v krvi <sup>1</sup> , zvýšená hladina ketolátok v krvi <sup>1</sup> , znížená hladina kortizolu <sup>1</sup>	menej časté
	zvýšený krvný tlak <sup>1</sup> , znížený krvný tlak <sup>1</sup>	zriedkavé
	znížená hustota kostí <sup>1</sup>	veľmi zriedkavé

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

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

#### Beklometazónpropionát

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

#### Formoterol

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

#### Glykopyrónium

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

## **4.9 Predávkovanie**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

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

### Beklometazóndipropionát

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

### Formoterol

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

### Glykopyrónium

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

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

Primárnym cieľom štúdií bolo preukázanie superiority buď BDP/FF/G 87/5/9 alebo BDP/FF/G 172/5/9 (dve inhalácie dvakrát denne) nad príslušnými liekmi s fixnou dvojkombináciou (stredná alebo vysoká dávka ICS/LABA) z hľadiska koprímárnych koncových ukazovateľov (zmena oproti východiskovej hodnote FEV<sub>1</sub> pred podaním dávky v 26. týždni a miery výskytu stredne závažných a závažných exacerbácií v priebehu 52 týždňov).

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

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

### *Zníženie počtu exacerbácií astmy*

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

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

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

### *Účinky na funkciu pľúc*

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazón-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov a 200/6 mikrogramov zlepšili BDP/FF/G 87/5/9 a BDP/FF/G 172/5/9 v oboch štúdiách po 26 týždňoch liečby parametre funkcie pľúc - hodnotu  $FEV_1$  pred podaním dávky (koprímárny koncový ukazovateľ),  $maximum_{0-3h}$  hodnoty  $FEV_1$  a ranný maximálny výdychový prietok (kľúčové sekundárne koncové ukazovatele). Všetky zlepšenia boli štatisticky významné (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1 – Výsledky primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov

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

Koprimárne koncové ukazovatele (hodnota FEV<sub>1</sub> pred podaním dávky v 26. týždeň a miera výskytu stredne závažných a závažných exacerbácií počas 52 týždňov) a kľúčové sekundárne koncové ukazovatele (maximum<sub>0-3h</sub> hodnoty FEV<sub>1</sub> v 26. týždeň, ranný PEF počas 26 týždňov a miera výskytu závažných exacerbácií [súhrnná analýza štúdií TRIMARAN a TRIGGER] počas 52 týždňov) boli súčasťou uzavretej potvrdzovacej stratégie testovania znižovania dávky a tak kontrolované pre multiplicitu.

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

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

- n.a. = neaplikovateľné
- n.s. = štatisticky nevýznamné
- <sup>1</sup> = fixná kombinácia beklometazóndipropionátu (BDP) a formoterólium-fumarátu (FF)
- <sup>2</sup> = otvorená skupina s voľnou kombináciou
- \* = nominálne hodnoty p

### Pediatrická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Trimbow – fixná kombinácia

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

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

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

### Vplyv nadstavca

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

### Vplyv na poruchy funkcie obličiek

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

### Beklometazón-dipropionát

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

### Absorpcia, distribúcia a biotransformácia

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

### Eliminácia

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

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Aj keď sa farmakokinetické vlastnosti beklometazón-dipropionátu u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmali, keďže beklometazón-dipropionát sa veľmi rýchlo metabolizuje prostredníctvom enzýmov esteráz prítomných v črevnej tekutine, sére, pľúcach a pečeni za vzniku polárnejších produktov – beklometazón-21-monopropionátu, beklometazón-17-monopropionátu a beklometazónu,

neočakáva sa, že by porucha funkcie pečene zmenila farmakokinetické vlastnosti a bezpečnostný profil beklometazónidipropionátu.

## Formoterol

### Absorpcia a distribúcia

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

## Glykopyrónium

### Absorpcia a distribúcia

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



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

#### Biotransformácia

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

#### Eliminácia

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Farmakologická bezpečnosť

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

#### Toxicita po opakovanom podávaní

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

#### Reprodukčná a vývinová toxicita

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

#### Genotoxicita

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

## Karcinogenita

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

bezvodý etanol  
kyselina chlorovodíková  
norflurán (hnací plyn)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Tlakový obal so 60 dávkami

20 mesiacov.

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

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

#### Tlakový obal so 120 dávkami

21 mesiacov.

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

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

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neuchovávajte v mrazničke.  
Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.  
Tlakový obal neprepichujte.

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

##### Pred výdajom lieku

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

Podmienky na uchovávanie pripraveného roztoku, pozri časť 6.3.

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

### Pred výdajom a po výdaji lieku

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

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

Podmienky na uchovávanie pripraveného roztoku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

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

Veľkosti balení:

Balenie s 1 tlakovým obalom obsahujúcim 60 alebo 120 dávok.

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

#### Pre lekárnikov:

Uveďte dátum výdaja lieku pacientovi na obal.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/17/1208/006

EU/1/17/1208/007

EU/1/17/1208/008

EU/1/17/1208/009

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. júla 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24.marca 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2022

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