

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Trimbow[®], 87 mikrograma/doza + 5 mikrograma/doza + 9 mikrograma/doza, rastvor za inhalaciju pod pritiskom

INN: beklometazon, formoterol, glikopironijum-bromid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna oslobođena doza (doza koja izađe iz nastavka za usta) oslobađa 87 mikrograma beklometazondipropionata, 5 mikrograma formoterol-fumarat, dihidrata i 9 mikrograma glikopironijuma (u obliku 11 mikrograma glikopironijum-bromida).

Jedna odmerena doza (doza koja izađe iz ventila) sadrži 100 mikrograma beklometazondipropionata, 6 mikrograma formoterol-fumarat, dihidrata i 10 mikrograma glikopironijuma (u obliku 12,5 mikrograma glikopironijum-bromida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Lek sadrži 8,856 mg etanola po potisku.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za inhalaciju pod pritiskom.

Bezbojan do žućkast rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hronična obstruktivna bolest pluća (HOBP)

Terapija održavanja kod odraslih pacijenata sa umerenom do teškom HOBP koji nisu odgovarajuće lečeni kombinacijom kortikosteroida za inhalacionu primenu i dugodelujućeg beta-2 agoniste ili kombinacijom dugodelujućeg beta-2 agoniste i dugodelujućeg muskarinskog antagonist (za dejstvo na kontrolu simptoma i sprečavanje egzacerbacija, videti odeljak 5.1).

Astma

Terapija održavanja kod odraslih sa astmom koja nije odgovarajuće kontrolisana kombinovanom terapijom održavanja dugodelujućim beta-2 agonistom i srednjom dozom kortikosteroida za inhalacionu primenu i koji su u prethodnih godinu dana imali jednu ili više egzacerbacija astme.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza je dve inhalacije dva puta dnevno.

Maksimalna doza je dve inhalacije dva puta dnevno.

Pacijentima treba savetovati da uzimaju lek Trimbow svakodnevno, čak i kada nemaju simptome.

Ako se u periodu između doza pojave simptomi, treba primeniti kratkododelujući beta-2 agonist za inhalacionu primenu, za brzo olakšavanje simptoma.

Postepeno smanjivanje doza

Lekar treba redovno da procenjuje stanje pacijenta, kako bi doze beklometazona/formoterola/glikopironijuma ostale optimalne i menjale se samo po savetu lekara.

Doze treba titrirati na najmanje doze pri kojima se održava efektivna kontrola simptoma astme.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (65 godina i starijih).

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Trimbow se može primenjivati u preporučenoj dozi kod pacijenata sa blagim (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] ≥ 50 do < 80 mL/min/1,73 m²) do umerenim (GFR ≥ 30 do < 50 mL/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega. Primena kod pacijenata sa teškim (GFR < 30 mL/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega ili terminalnim stadijumom (GFR < 15 mL/min/1,73 m²) bolesti bubrega kojima je potrebna dijaliza, naročito ukoliko je povezana sa značajnim smanjenjem telesne mase, može se uzeti u obzir samo ako očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik (videti odeljake 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema relevantnih podataka o primeni leka Trimbow kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovanim kao *Child-Pugh* klasa C), pa je kod takvih pacijenata lek potrebno primenjivati sa oprezom (videti odeljake 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

HOBP

Nema relevantne primene leka Trimbow u pedijatrijskoj populaciji (uzrasta mlađeg od 18 godina) za indikaciju HOBP.

Astma

Bezbednost i efikasnost leka Trimbow kod dece i adolescenata (uzrasta mlađeg od 18 godina) još uvek nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Inhalaciona upotreba.

Da bi se osigurala pravilna primena ovog leka, lekar ili drugi zdravstveni radnik treba da pokaže pacijentu kako da ispravno koristi inhalator; takođe, treba redovno da proverava ispravnost tehnike inhaliranja koju pacijent primenjuje (videti „Uputstvo za upotrebu” u nastavku teksta). Pacijenta treba savetovati da pročita Uputstvo za lek i prati uputstva za upotrebu, data u ovom uputstvu za lek.

Na zadnjoj strani inhalatora ovog leka nalazi se pokazivač doza koji pokazuje koliko je potisaka preostalo.

Svaki put kada pacijent pritisne kontejner pod pritiskom, oslobodi se doza rastvora i pokazivač se malo zarotira; broj preostalih doza se prikazuje u intervalima od 20.

Pacijenta je potrebno upozoriti da mu inhalator ne sme ispasti, jer to može uzrokovati odbrojanje na pokazivaču doza.

Uputstvo za upotrebu

Priprema inhalatora (engl.priming)

Pre prve upotrebe inhalatora, pacijent treba da potiskom oslobodi jednu dozu u vazduh kako bi bio siguran da inhalator pravilno radi (priprema). Pre pripreme, pokazivač doza treba da pokazuje 180. Nakon pripreme, pokazivač doza i dalje treba da pokazuje 180.

Upotreba inhalatora

Pacijent treba da stoji ili uspravno sedi za vreme inhaliranja leka iz inhalatora. Potrebno je slediti opisane korake u nastavku.

VAŽNO: Korake 2. do 5. ne treba raditi previše brzo:

1. Pacijent treba da skine zaštitni poklopac sa nastavka za usta i proveriti da li je nastavak za usta čist i bez prašine, prljavštine ili drugih stranih tela.
2. Pacijent treba da izdahne vazduh polako i što je moguće dublje, do granice nelagode, kako bi ispraznio pluća.
3. Pacijent bi trebalo da drži inhalator u usprav sa telom inhalatora okrenutim prema gore i postavi nastavak za usta između zuba, ali ga ne sme gristi. Nastavak za usta treba da obuhvati usnama, a jezik mora biti u ravnom položaju ispod nastavka.
4. U isto vreme, pacijent treba da polako i duboko udahne na usta sve dok se pluća ne napune vazduhom (za to je potrebno približno 4–5 sekundi). Odmah nakon što počne da udiše, pacijent treba čvrsto da pritisne gornji deo kontejnera pod pritiskom kako bi se oslobodila jedna doza.
5. Pacijent potom treba da zadržati dah što je duže moguće, do granice nelagode i zatim izvadi inhalator iz usta i polako izdahne. Pacijent ne treba da izdiše u inhalator.
6. Pacijent zatim treba da proveriti pokazivač doza da bi se uverio da se pomerio.

Da bi inhalirao drugu dozu, pacijent treba da drži inhalator u uspravnom položaju približno 30 sekundi i ponovi korake od 2. do 6.

Ako se nakon inhalacije pojavi maglica, bilo iz inhalatora bilo sa uglova usana, postupak treba ponoviti počevši od koraka 2.

Nakon upotrebe, pacijent treba da zatvori inhalator zaštitnim poklopcem nastavaka za usta i proveriti pokazivač doza.

Nakon inhalacije, pacijent treba da ispere usta vodom ili progurglja vodu u ustima bez gutanja ili da opere zube (videti takođe odeljak 4.4).

Kada nabaviti novi inhalator

Pacijenta treba savetovati da nabavi novi inhalator kad pokazivač doza pokaže broj 20. Kada pokazivač doza pokaže 0, treba da prestane da koristi inhalator, jer preostala količina leka u inhalatoru može biti nedovoljna za oslobađanje jedne pune doze po potisku.

Dodatna uputstva za posebne populacije pacijenata

Pacijent sa slabim stisakom ruke, možda će lakše da drže inhalator sa obe ruke. U tu svrhu, potrebno kažiprste staviti na gornji deo kontejnera pod pritiskom, a palčeve na dno inhalatora.

Pacijenti kojima je teško da usklade potisak i oslobađanje aerosola sa udisajem, mogu koristiti *AeroChamber Plus* komoru za inhalaciju, temeljno očišćenu kako je opisano u odgovarajućem uputstvu. Lekar ili farmaceut treba da ih posavetuje oko pravilne upotrebe i održavanja njihovih inhalatora i komora za inhalaciju i provere tehniku inhalacije kako bi osigurali optimalnu isporuku inhalirane aktivne supstance u pluća. To se može postići korišćenjem *AeroChamber Plus* komore za inhalaciju sa jednim sporim i dubokim udisajem kroz komoru, bez odlaganja između potiska i inhalacije. Alternativno, pacijenti mogu jednostavno udahnuti i izdahnuti (na usta) nakon potiska, kako je opisano u uputstvu za komoru za inhalaciju, kako bi primenili lek (videti odeljake 4.4 i 5.2).

Čišćenje

Za redovno čišćenje inhalatora, pacijenti treba jednom nedeljno da uklone poklopac sa nastavka za usta i suvom krpicom obrišu nastavak za usta i sa spoljašnje i sa unutrašnje strane. Ne smeju vaditi kontejner pod pritiskom iz aktivatora i ne smeju čistiti nastavak za usta vodom ili nekom drugom tečnošću.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Nije za akutnu primenu

Ovaj lek nije indikovao za terapiju akutnih epizoda bronhospazma ili za terapiju akutne egzacerbacije bolesti (tj. za hitno ublažavanje simptoma).

Preosetljivost

Nakon primene, zabeležene su rane reakcije preosetljivosti. Ako se pojave znaci koji ukazuju na alergijske reakcije, posebno angioedem (uključujući otežano disanje ili gutanje, oticanje jezika, usana i lica), urtikariju ili osip kože, terapiju treba odmah prekinuti i započeti drugu terapiju.

Paradoksalni bronhospazam

Može nastupiti paradoksalni bronhospazam sa naglim pogoršanjem zviždanja u grudima i nedostatkom daha. Ovakvo stanje je potrebno odmah lečiti primenom brzodelujućeg inhalacionog bronhodilatatora (lek koji brzo olakšava simptome). Potrebno je odmah prekinuti terapiju, proceniti pacijenta i, ako je potrebno, započeti drugu terapiju.

Pogoršanje bolesti

Ne preporučuje se nagli prekid terapije. Ako pacijenti smatraju da terapija nije efikasna, treba da nastave sa terapijom, ali moraju potražiti savet lekara. Povećana upotreba bronhodilatatora za brzo olakšavanje simptoma ukazuje na pogoršanje postojeće bolesti i zahteva ponovnu procenu terapije. Iznenadno ili progresivno pogoršanje simptoma potencijalno je opasno po život i pacijent mora odmah na lekarski pregled da bi se modifikovala terapija.

Kardiovaskularni uticaji

Usled prisustva dugodelujućeg beta-2 agoniste i dugodelujućeg muskarinskog antagonist, lek Trimbow je potrebno primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa srčanom aritmijom, posebno atrioventrikularnim blokom trećeg stepena i tahikardnom aritmijom (ubrzan i/ili nepravilan rad srca, uključujući atrijalnu fibrilaciju), idiopatskom subvalvularnom stenozom aorte, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, teškom bolešću srca (naročito akutnim infarktom miokarda, ishemijskom srčanom bolešću, kongestivnom srčanom insuficijencijom), okluzivnom vaskularnom bolešću (posebno arteriosklerozom), arterijskom hipertenzijom i aneurizmom.

Takođe je potreban oprez prilikom terapije pacijenata za koje se zna ili sumnja da imaju produženi QTc interval ($QTc > 450$ milisekundi za muškarce ili > 470 milisekundi za žene), bilo kongenitalno ili prouzrokovano lekovima. Pacijenti sa dijagnozom opisanih kardiovaskularnih stanja su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja leka Trimbow. Ograničeni podaci kod pacijenata sa astmom i kardiovaskularnim komorbiditetima ili faktorima rizika, upućuju da su takvi pacijenti takođe u većem riziku od neželjenih dejstava kao što su lokalne gljivične infekcije ili disfonija (videti odeljak 4.8).

Ako je planirana anestezija halogeniranim anestetikima, lek Trimbow se ne sme primenjivati najmanje 12 sati pre početka anestezije, jer postoji rizik za pojavu srčanih aritmija.

Oprez je takođe potreban kod lečenja pacijenata sa tireotoksikozom, dijabetes melitusom, feohromocitom i nelečenom hipokalemijom.

Pneumonija kod pacijenata sa HOBP-om

Kod pacijenata sa HOBP-om koji su primali kortikosteroide za inhalacionu primenu primećeno je povećanje učestalosti pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtevala bolničko lečenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije sa povećanjem doze steroida, ali to se nije uverljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uverljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika od pneumonije između pojedinih kortikosteroida za inhalacionu primenu unutar grupe tih lekova.

Lekari treba da prate mogući razvoj pneumonije kod pacijenata sa HOBP-om budući da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije HOBP-a.

Faktori rizika za pneumoniju kod pacijenata sa HOBP-om uključuju aktivne pušače, starije životno doba, mali indeks telesne mase (engl. *body mass index*, BMI) i težak oblik HOBP-a.

Sistemska dejstva kortikosteroida

Svi kortikosteroidi za inhalacionu primenu mogu da imaju sistemska dejstva, pogotovo kad se propisuje u velikim dozama tokom dužeg vremenskog perioda. Dnevna doza leka Trimbow odgovara srednjoj dozi kortikosteroida za inhalacionu primenu; osim toga verovatnoća pojave tih dejstava mnogo je manja kod inhalacione terapije nego kod primene oralnih kortikosteroida. Moguća sistemska dejstva uključuju Kušingov sindrom, kušingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlezde, zastoje u rastu, smanjenje mineralne gustine kostiju, i ređe, niz dejstava, psiholoških i poremećaja ponašanja, uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresivnost (pretežno kod dece). Zato je važno sprovoditi redovne preglede pacijenata i prilagoditi dozu kortikosteroida za inhalacionu primenu na najmanju dozu pri kojoj se održava efektivna kontrola astme (videte odeljak 4.2).

Lek Trimbow se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa aktivnom ili tuberkulozom pluća u stanju mirovanja i kod pacijenata sa gljivičnim i virusnim infekcijama disajnih puteva.

Hipokalemija

Potencijalno ozbiljna hipokalemija može nastati zbog terapije beta-2 agonistima. To može da dovede do neželjenih kardiovaskularnih dejstava. Poseban oprez se preporučuje u slučaju teškog oblika bolesti jer hipoksija može dodatno pojačati to dejstvo. Hipokalemija može biti pojačana i istovremenom primenom drugih lekova koji mogu izazvati hipokalemiju, kao što su derivati ksantina, steroidi i diuretici (videti odeljak 4.5).

Takođe se savetuje oprez kada se primenjuje veći broj bronhodilatatora za brzo olakšavanje simptoma. U takvim situacijama se preporučuje praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Hiperglikemija

Inhalacija formoterola može dovesti do povećanja koncentracije glukoze u krvi, pa se tokom terapije ovaj parametar u krvi mora pratiti kod pacijenata sa dijabetesom, prema utvrđenim smernicama.

Antiholinergičko dejstvo

Glikopironijum je potrebno primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa glaukomom uskog ugla, hiperplazijom prostate ili retencijom urina. Pacijente treba obavestiti o znacima i simptomima akutnog glaukoma uskog ugla i uputiti ih da prestanu sa terapijom i odmah kontaktiraju svog lekara ako se pojavi bilo koji od tih znakova i simptoma.

Zbog antiholinergičkog dejstva glikopironijuma, dugotrajna istovremena primena sa drugim lekovima koji sadrže antiholinergike se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i one sa bolešću bubrega u završnoj fazi koja zahteva dijalizu, naročito ukoliko je prisutno i značajno smanjenje telesne mase, lek Trimbow treba koristiti samo ako očekivana korist prevazilazi mogući rizik (videti odeljak 5.2) Te pacijente treba pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija.

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, lek Trimbow treba koristiti samo ako očekivana korist prevazilazi mogući rizik (videti odeljak 5.2). Ove pacijente je potrebno pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija.

Sprečavanje orofaringealnih infekcija

Pacijentima se savetuje ispiranje usta i grla vodom ili pranje zuba nakon udisanja propisane doze kako bi smanjili rizik od nastanka orofaringealne kandidijaze.

Poremećaji vida

Prilikom sistemske i topikalne primene kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako se kod pacijenta jave simptomi poput zamućenog vida ili drugih poremećaja vida, potrebno je razmotriti upućivanje kod oftalmologa radi procene mogućih uzroka koji mogu uključiti kataraktu, glaukom ili retke bolesti kao što je centralna serotska horioretinopatija (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR) koji su bili prijavljeni nakon sistemske i topikalne primene kortikosteroida.

Postepeno smanjivanje terapije

Pacijenti se moraju redovno javljati na lekarski pregled, tako da se zadrži optimalna doza beklometazon/formoterol/glikopironijum-bromida, koja se može menjati samo po savetu lekara. Doza se mora prilagoditi na najmanju dozu pri kojoj se ostvaruje efektivna kontrola simptoma astme.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži 8,856 mg etanola po jednom potisku, što odgovara 17,712 mg po dozi od dva potiska. Teoretski, postoji mogućnost za interakciju kod posebno osetljivih pacijenata koji uzimaju disulfiram ili metronidazol.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Budući da se glikopironijum izlučuje uglavnom putem bubrega, mogu nastati interakcije sa lekovima koji utiču na mehanizme izlučivanja u bubregu (videti odeljak 5.2). Uticaj inhibicije prenosa organskih katjona (koristeći cimetidin kao inhibitor transportera OCT2 i MATE1) u bubrežima na dispoziciju inhaliranog glikopironijuma, pokazuje se kao ograničeno povećanje ukupne sistemske izloženosti (PIK_{0-t}) za 16 % i blago smanjenje renalnog klirensa za 20 % zbog istovremene primene cimetidina.

Beklometazon je manje zavistan od metabolizma putem CYP3A od nekih drugih kortikosteroida, pa su, uopšteno, interakcije malo verovatne. Međutim, ne može se isključiti mogućnost sistemskog delovanja prilikom istovremene primene snažnih inhibitora CYP3A (npr. ritonavir, kobicistat), pa se iz tog razloga prilikom upotrebe takvih lekova preporučuje oprez i odgovarajući nadzor.

Farmakodinamske interakcije

Formoterol

Kod pacijenata koji uzimaju formoterol za inhalacionu primenu je potrebno izbegavati beta-blokatore koji nisu kardioselektivni (uključujući kapi za oči). Ako se oni moraju primenjivati, dejstvo formoterola će biti smanjeno ili poništeno.

Istovremena primena drugih beta adrenergičkih lekova može imati potencijalno aditivno dejstvo; zato je potreban oprez kada se drugi beta adrenergički lekovi propisuju istovremeno sa formoterolom.

Istovremena terapija hinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, antihistaminicima, inhibitorima monoamino-oksidge, tricikličkim antidepressivima i fenotiazinima može produžiti QT interval i povećati rizik od nastanka ventrikularnih aritmija. Osim toga, levodopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu smanjiti srčanu toleranciju prema beta-2 simpatomimeticima.

Istovremena terapija inhibitorima monoamino-oksidge, uključujući proizvode sa sličnim svojstvima kao što su furazolidon i prokarbazin, mogu izazvati hipertenzivne reakcije.

Postoji povećan rizik od aritmija kod pacijenata koji istovremeno primaju anesteziju halogenovanim ugljovodonicima.

Istovremena terapija derivatima ksantina, steroidima ili diureticima može povećati mogućnost razvoja hipokalemije izazvane delovanjem beta-2 agonista (videti odeljak 4.4). Hipokalemija može povećati dispoziciju prema aritmijama kod pacijenata na terapiji glikozidima digitalisa.

Glikopironijum

Dugotrajna istovremena primena leka Trimbow sa drugim lekovima koji sadrže antiholinergike nije bila ispitivana pa se zato ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema iskustava niti dokaza o bezbednosti primene potisnog gasa HFA-134a tokom trudnoće ili dojenja kod ljudi. Međutim, ispitivanja uticaja HFA-134a na reproduktivne funkcije i embriofetalni razvoj kod životinja nisu pokazala nikakva klinički relevantna neželjena dejstva.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka ili su podaci o primeni leka Trimbow kod trudnica ograničeni.

Studije na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Poznato je da glukokortikoidi ima dejstvo u ranoj fazi gestacije, dok beta-2 simpatomimetici poput formoterola imaju tokolitičke efekte. Iz tih razloga, kao mera opreza, preporučuje se izbegavanje primene leka Trimbow tokom trudnoće i tokom porođaja.

Lek Trimbow treba koristiti tokom trudnoće samo ukoliko je očekivana korist za pacijentkinju veća od mogućeg rizika za fetus. Odojčad i novorođenčad majki koje primaju značajne doze je potrebno posmatrati zbog moguće adrenalne supresije.

Dojenje

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni leka Trimbow kod dojilja.

Glukokortikoidi se izlučuju u majčino mleko. Logično je pretpostaviti da se i beklometazondipropionat i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko.

Nije poznato da li formoterol ili glikopironijum (uključujući njihove metabolite) izlučuju u humano mleko, ali su pronađeni u mleku životinja tokom laktacije. Antiholinergici poput glikopironijuma mogu zaustaviti laktaciju.

Uzimajući u obzir koristi od dojenja za dete i korist od terapije za majku, mora se doneti odluka da li da se prekine sa dojenjem ili da se obustavi terapija lekom Trimbow.

Plodnost

Nisu sprovedena posebna ispitivanja leka Trimbow koja se odnose na bezbednost primene u pogledu plodnosti kod ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenu plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Trimbow nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće zabeležena neželjena dejstva kod pacijenata sa HOBP-om ili astmom bila su: disfonija (0,3% i 1,5%) i oralna kandidijaza (0,8 % i 0,3%), koje se tipično povezuju sa kortikosteroidima za inhalacionu primenu; grčevi u mišićima (0,4 % i 0,2%), koji se mogu pripisati komponenti dugodelujućeg beta-2 agoniste; i suva usta (0,4 % i 0,5%), što je uobičajeno antiholinergičko dejstvo.

Kod pacijenata sa astmom, neželjene reakcije su pokazala sklonost ka grupisanju tokom prva 3 meseca terapije, ali su sa dugotrajnom primenom (nakon 6 meseci terapije) postajala manje učestala.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije povezane sa beklometazondipropionatom/formoterolom/glikopironijumom, koje su se javile tokom kliničkih ispitivanja leka i nakon stavljanja leka u promet, kao i neželjene reakcije navedene za pojedinačne komponente dostupne na tržištu, navedene su u nastavku teksta, prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Infekcije i infestacije	pneumonija (kod HOBP pacijenata), faringitis, oralna kandidijaza, infekcija urinarnog trakta ¹ , nazofaringitis ¹	često
	influenca ¹ , gljivične infekcije usne duplje, orofaringealna kandidijaza, kandidijaza jednjaka, gljivični (oro)faringitis, sinuzitis ¹ , rinitis ¹ , gastroenteritis ¹ , vulvovaginalna kandidijaza ¹	povremeno
	infekcija donjih disajnih puteva (gljivična)	retko
Poremećaji krvi i limfnog sistema	granulocitopenija ¹	povremeno
	trombocitopenija ¹	veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	alergijski dermatitis ¹	povremeno
	reakcije preosetljivosti, uključujući eritem, edem usana, lica, očiju i ždrela	retko
Endokrini poremećaji	supresija nadbubrežne žlezde ¹	veoma retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipokalemija, hiperglikemija	povremeno
	smanjen apetit	retko
Psihijatrijski poremećaji	nemir ¹	povremeno
	psihomotorna hiperaktivnost ¹ , poremećaji spavanja ¹ , anksioznost, depresija ¹ , agresivnost ¹ , poremećaji ponašanja (pretežno kod dece) ¹	nepoznato

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
	nesanica	retko
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	često
	tremor, vrtoglavica, disgeuzija ¹ , hipoestezija ¹	povremeno
	hipersomnija	retko
Poremećaji oka	zamućen vid ¹ (videti odeljak 4.4)	nepoznato
	glaukom ¹ , katarakta ¹	veoma retko
Poremećaji uha i labirinta	otosalpingitis ¹	povremeno
Kardiološki poremećaji	atrijalna fibrilacija, QT interval produžen na elektrokardiogramu, tahikardija, tahiaritmija ¹ , palpitacije	povremeno
	angina pectoris (stabilna ¹ i nestabilna), ekstrasistole (ventrikularne ¹ i supraventrikularne), nodalni ritam, sinusna bradikardija	retko
Vaskularni poremećaji	hiperemija ¹ , crvenilo lica ¹ , hipertenzija	povremeno
	ekstravazacija krvi	retko
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	disfonija	često
	astmatska kriza ¹ , kašalj, produktivni kašalj ¹ , iritacija grla, epistaksa ¹ , eritem ždrela	povremeno
	paradoksalni bronhospazam ¹ , pogoršanje astme, orofaringealna bol, zapaljenje ždrela, suvo grlo	retko
	dispneja ¹	veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja ¹ , suva usta, disfagija ¹ , mučnina, dispepsija ¹ , osećaj pečenja usana ¹ , karijes zuba ¹ , (aftozni) stomatitis	povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ¹ , urtikarija ¹ , pruritus, hiperhidroza ¹	povremeno
	angioedem ¹	retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima, mialgija, bol u ekstremitetima ¹ , bol u kostima i mišićima grudnog koša ¹	povremeno
	usporen rast ¹	veoma retko
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	disurija, retencija urina, nefritis ¹	retko
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	zamor ¹	povremeno
	astenija	retko
	periferni edemi ¹	veoma retko
Ispitivanja	povećana vrednost C-reaktivnog proteina ¹ , povećan broj trombocita ¹ , povećane vrednosti slobodnih masnih kiselina ¹ , povećana vrednost insulina u krvi ¹ , povećana vrednost ketonskih tela u krvi ¹ , smanjena vrednost kortizola ¹	povremeno
	povišen arterijski pritisak ¹ , snižen arterijski pritisak ¹	retko
	smanjena gustina kostiju ¹	veoma retko

¹ Neželjene reakcije prijavljene u sažetku karakteristika leka najmanje jedne od pojedinačnih supstanci, ali nisu uočene kao neželjene reakcije u kliničkom razvoju leka Trimbow.

Među zapaženim neželjenim reakcijama, sledeća se tipično povezuju sa:

Beklometazondipropionatom

Pneumonija, gljivične infekcije usne duplje, gljivične infekcije donjih disajnih puteva, disfonija, iritacija grla, hiperglikemija, psihijatrijski poremećaji, smanjena vrednost kortizola, zamućen vid.

Formoterolom

Hipokalemija, hiperglikemija, tremor, palpitacije, grčevi u mišićima, produžen QT interval na elektrokardiogramu, povišen arterijski pritisak, snižen arterijski pritisak, atrijska fibrilacija, tahikardija, tahiaritmija, angina pectoris (stabilna i nestabilna), ventrikularne ekstrasistole, nodalni ritam.

Glikopironijumom

Glaukom, atrijska fibrilacija, tahikardija, palpitacije, suva usta, karijes zuba, disurija, retencija urina, infekcija urinarnog trakta.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje lekom Trimbow može izazvati znakove i simptome zbog farmakološkog dejstva pojedinačnih supstanci, uključujući one zapažene kod predoziranja drugim beta-2 agonistima ili antiholinergicima i u skladu sa poznatim dejstvima grupe kortikosteroida za inhalacionu primenu (videti odeljak 4.4). U slučaju predoziranja, indikovano je suportivno lečenje simptoma pacijenta uz odgovarajuće praćenje po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; adrenergici u kombinaciji sa antiholinergicima uključujući trojne kombinacije sa kortikosteroidima.

ATC šifra: R03AL09

Mehanizam dejstva i farmakodinamsko dejstvo

Lek Trimbow sadrži beklometazondipropionat, formoterol i glikopironijum-bromid (BDP/FF/G) u obliku rastvora što omogućuje distribuciju u obliku veoma sitnih čestica aerosola sa prosečnim srednjim aerodinamičkim prečnikom (engl. *mass median aerodynamic diameter, MMAD*) od oko 1,1 mikrometar i istovremenim taloženjem sve tri komponente. Čestice aerosola u leku Trimbow su u proseku dosta sitnije u odnosu na čestice u drugim preparatima čija formulacija omogućava distribuciju čestica koje nisu izrazito sitne. Ovo omogućuje jače dejstvo beklometazondipropionata u odnosu na formulacije sa distribucijom čestica koje nisu izrazito sitne (100 mikrograma beklometazondipropionata u obliku veoma sitnih čestica u leku Trimbow odgovara 250 mikrograma beklometazondipropionata u formulacijama sa česticama koje nisu izrazito sitne).

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat, primenjen inhalacijom u preporučenim dozama, ima protivzapaljensko glukokortikoidno delovanje unutar pluća. Glukokortikoidi se široko primenjuju za smanjenje zapaljenja kod hroničnih zapaljenskih bolesti disajnih puteva. Njihovo delovanje posredovano je vezivanjem za glukokortikoidne receptore u citoplazmi, što dovodi do povećane transkripcije gena koji kodiraju protivzapaljenske proteine.

Formoterol

Formoterol je selektivni beta-2 adrenergički agonist koji izaziva opuštanje glatkih mišića bronha kod pacijenata sa reverzibilnom opstrukcijom disajnih puteva. Bronhodilatatorno dejstvo nastupa brzo, unutar 1-3 minuta nakon inhalacije, a traje 12 sati nakon jednokratne doze.

Glikopironijum

Glikopironijum je dugodelujući antagonist muskarinskih receptora (antiholinergik) velikog afiniteta i primenjuje se inhalaciono kao bronhodilatatorna terapija. Glikopironijum deluje tako da blokira bronhokonstriktorno delovanje acetilholina na glatke mišićne ćelije disajnih puteva, pa tako širi disajne puteve. Glikopironijum-bromid je antagonist muskarinskih receptora velikog afiniteta, a dokazano je da ima više nego četiri puta veću selektivnost za humane M3 receptore nego za humane M2 receptore.

Klinička efikasnost i bezbednost

HOBP

Program faze III kliničkog razvoja u u HOBP-u je sproveden sa fiksnom kombinacijom BDP/FF/G 87/5/9 mikrograma i uključivao je dva ispitivanja sa aktivnom kontrolom u trajanju od 52 nedelja. U ispitivanju TRILOGY, fiksna kombinacija BDP/FF/G se upoređivala sa fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola 100/6 mikrograma primenjenom dva udaha dva puta dnevno (1368 randomizovanih pacijenata). U ispitivanju TRINITY, fiksna kombinacija BDP/FF/G se upoređivala sa tiotropijumom u dozi od 18 mikrograma, prašak za inhalaciju, kapsula tvrda, primenjenim kao jedan udah jednom dnevno; osim toga, efekti su bili upoređeni sa efektima *slobodno pripremljene* (engl. *ex tempore*) trostruke kombinacije napravljene od fiksne kombinacije beklometazondipropionata i formoterola 100/6 mikrograma (odgovara isporučenoj dozi od 84,6/5,0 mikrograma), primenjene kao dva udaha dva puta dnevno i tiotropijuma 18 mikrograma, prašak za inhalaciju, kapsula tvrda, primenjenog kao jedan udah jednom dnevno (2691 randomizovanih pacijenata). Oba ispitivanja su sprovedena kod pacijenata sa kliničkom dijagnozom HOBP-a sa teškim do veoma teškim ograničenjem protoka vazduha (FEV₁ manji od 50 % od predviđenog), uz simptome procenjene pomoću CAT testa (engl. *COPD Assessment Test*, CAT) rezultatom ≥ 10 , i koji su imali najmanje jednu egzacerbaciju HOBP-a u prethodnih godinu dana. U ova dva ispitivanja je bilo uključeno oko 20% pacijenata koji su koristili komoru za olakšano udisanje AeroChamber Plus.

Pored toga, sprovedena su dva klinička ispitivanja faze IIIb da bi se podržala klinička efikasnost i bezbednost fiksne kombinacije BDP/FF/G. TRISTAR je bilo aktivno kontrolisano otvoreno ispitivanje u trajanju od 26 nedelja u kome se fiksna kombinacija BDP/FF/G upoređivala sa *ex tempore* fiksnom kombinacijom flutikazona/vilanterola od 92/22 mikrograma u obliku praška za inhalaciju, primenjenom kao jedan udah jedanput dnevno, u kombinaciji sa tiotropijumom od 18 mikrograma u obliku praška za inhalaciju, u tvrdim kapsulama, primenjenim kao jedan udah jedanput dnevno (kod 1157 randomizovanih pacijenata). TRIBUTE je bilo aktivno kontrolisano ispitivanje u trajanju od 52 nedelje u kome se fiksna kombinacija BDP/FF/G upoređivala sa fiksnom kombinacijom indakaterola/glikopironijuma od 85/43 mikrograma u obliku praška za inhalaciju, u tvrdim kapsulama, primenjenom kao jedan udah jedanput dnevno (kod 1532 randomizovanih pacijenata). Oba ova ispitivanja su sprovedena na sličnoj populaciji pacijenata sa HOBP-om kao i ispitivanja TRILOGY i TRINITY.

Smanjenje egzacerbacija HOBP

U poređenju sa fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola, fiksna kombinacija BDP/FF/G je smanjila stopu umerenih/teških egzacerbacija tokom 52 nedelje za 23% (stopa: 0,41 u odnosu na 0,53 događaja po pacijentu godišnje; $p = 0,005$). U poređenju sa tiotropijumom, fiksna kombinacija BDP/FF/G je smanjila stopu umerenih/teških egzacerbacija tokom 52 nedelje za 20% (stopa: 0,46 u odnosu na 0,57 događaja po pacijentu godišnje; $p = 0,003$). U poređenju sa fiksnom kombinacijom indakaterola i glikopironijuma, fiksna kombinacija BDP/FF/G je smanjila stopu umerenih/teških egzacerbacija tokom 52 nedelje za 15% (stopa: 0,50 prema 0,59 događaja po pacijentu godišnje; $p = 0,043$). U poređenju sa tiotropijumom, fiksna kombinacija BDP/FF/G je takođe smanjila stopu teških egzacerbacija (tj. isključujući umerene egzacerbacije) za 32% (stopa: 0,067 u odnosu na 0,098 događaja po pacijentu godišnje; $p = 0,017$). Nisu bile zapažene razlike kad se fiksna kombinacija BDP/FF/G upoređivala sa *ex tempore* trostrukom kombinacijom napravljenom od fiksne kombinacije belometazondipropionata i formoterola plus tiotropijum (stopa umerenih/teških egzacerbacija: 0,46 u odnosu na 0,45 događaja po pacijentu godišnje).

Osim toga, u poređenju i sa fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola, i sa tiotropijumom, fiksna kombinacija BDP/FF/G je značajno produžila vreme do prve egzacerbacije (*hazard ratio* od 0,80 odnosno 0,84; $p = 0,020$ odnosno $p = 0,015$), s tim da nije bilo razlika prilikom poređenja fiksne kombinacije BDP/FF/G i *ex tempore* trostruke kombinacije napravljene od fiksne kombinacije belometazondipropionata i formoterola plus tiotropijum (*hazard ratio* 1,06).

Dejstva na funkciju pluća

Pre-dozni FEV₁

U poređenju sa fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola, fiksna kombinacija BDP/FF/G je povećala pre-dozni FEV₁ za 81 mL nakon 26 nedelja terapije, odnosno za 63 mL nakon 52 nedelje terapije. U poređenju sa tiotropijumom, fiksna kombinacija BDP/FF/G je povećala pre-dozni FEV₁ za 51 mL nakon 26 nedelja terapije i za 61 mL nakon 52 nedelje terapije. Ova povećanja su se pokazala kao statistički značajna ($p < 0,001$). U poređenju sa fiksnom kombinacijom indakaterola i glikopironijuma, fiksna kombinacija BDP/FF/G je poboljšala prosečni pre-dozni FEV₁ tokom perioda lečenja od 52 nedelje za 22 mL ($p = 0,018$). Slična poboljšanja, iako nisu statistički značajna, primećena su u 26. i 52. nedelji lečenja.

Nisu bile zapažene razlike kad se fiksna kombinacija BDP/FF/G upoređivala sa *ex tempore* trostrukom kombinacijom napravljenom od fiksne kombinacije belometazondipropionata i formoterola plus tiotropijum (razlika u pre-doznom FEV₁ nakon 52 nedelje terapije iznosila je 3 mL).

FEV₁ dva sata nakon doziranja

U poređenju sa fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola, fiksna kombinacija BDP/FF/G je značajno povećala posle-dozni FEV₁ izmeren dva sata nakon doziranja, i to za 117 mL nakon 26 nedelja terapije, odnosno za 103 mL nakon 52 nedelje terapije ($p < 0,001$). Ovaj ishod je meren samo u ispitivanju TRILOGY.

Inspiratorni kapacitet

U poređenju sa tiotropijumom, fiksna kombinacija BDP/FF/G je značajno poboljšala inspiratorni kapacitet i to za 39 mL ($p = 0,025$), odnosno 60 mL ($p = 0,001$) nakon 26, odnosno 52 nedelje terapije. Slična dejstva su zapažena kada se fiksna kombinacija BDP/FF/G upoređivala sa *ex tempore* trostrukom kombinacijom. Ovaj ishod je meren samo u ispitivanju TRINITY.

Simptomatski ishodi

Fiksna kombinacija BDP/FF/G je značajno poboljšala dispneju (fokalni rezultat izražen tranzitornim indeksom dispneje [engl. *Transition Dyspnoea Index*, TDI]) nakon 26 nedelja terapije u poređenju sa početnim vrednostima (za 1,71 jedinica; $p < 0,001$), dok prilagođena srednja vrednost razlike naspram fiksne kombinacije beklometazondipropionata i formoterola nije bila statistički značajna (0,21 jedinica; $p = 0,160$). Analiza pacijenata sa terapijskim odgovorom pokazala je da je procenat pacijenata sa klinički značajnim poboljšanjem (fokalni rezultat veći ili jednak 1) bio značajno veći nakon 26 nedelja terapije fiksnom kombinacijom BDP/FF/G nego fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola (57,4 % u odnosu na 51,8 %; $p = 0,027$). TDI je meren samo u ispitivanju TRILOGY.

Fiksna kombinacija BDP/FF/G je takođe bila statistički značajno superiornija, kako od fiksne kombinacije beklometazondipropionata i formoterola i tiotropijuma, tako i od fiksne kombinacije indakaterola i glikopironijuma u pogledu poboljšanja kvaliteta života (meren pomoću respiratornog upitnika bolnice Saint George, SGRQ – totalni rezultat). Nisu zabeležene razlike prilikom poređenja fiksne kombinacije BDP/FF/G i slobodno pripremljene trostruke kombinacije napravljene od fiksne kombinacije flutikazona i vilanterola plus tiotropijum.

Analiza pacijenata sa terapijskim odgovorom pokazala je da je procenat pacijenata sa klinički značajnim poboljšanjem (smanjenje ≥ 4 , u odnosu na početne vrednosti) bio značajno veći nakon 26 i 52 nedelje terapije fiksnom kombinacijom BDP/FF/G u poređenju sa fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola ili tiotropijumom.

Astma

Program faze III kliničkog razvoja u astmi je uključio dva randomizovana, dvostruko slepa ispitivanja sa aktivnom kontrolom u trajanju od 52 nedelje, jedno sprovedeno sa srednjom dozom

kortikosteroida za inhalacionu primenu (BDP/FF/G 87/5/9 mikrograma; TRIMARAN) i drugo sprovedeno sa velikom dozom kortikosteroida za inhalacionu primenu (BDP/FF/G 172/5/9 mikrograma; TRIGGER).

Oba ispitivanja su sprovedena na odraslim pacijentima sa kliničkom dijagnozom astme koji nisu bili dobro kontrolisani dvojnomo terapijom održavanja kombinacijom kortikosteroida za inhalacionu primenu i dugodelujućeg beta-2 agoniste u srednjoj (TRIMARAN) ili velikoj dozi (TRIGGER) (ACQ-7 rezultat $\geq 1,5$). Da bi mogli biti uključeni u ispitivanje, pacijenti su morali imati najmanje jednu egzacerbaciju astme koja je zahtevala terapiju sistemskim kortikosteroidima ili odlazak u hitnu pomoć ili hospitalizaciju u prethodnih godinu dana.

U ispitivanju TRIMARAN je poređena fiksna kombinacija BDP/FF/G 87/5/9 mikrograma primenjena u dve doze dva puta dnevno (N = 579) sa fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata (BDP) i formoterola (FF) 100/6 mikrograma (isporučena doza od 84,6/5,0) primenjenom u dve doze dva puta dnevno (N = 576). U ispitivanju TRIGGER je poređena fiksna kombinacija BDP/FF/G 172/5/9 mikrograma primenjena u dve doze dva puta dnevno (N = 573) sa fiksnom kombinacijom BDP i FF 200/6 mikrograma (isporučena doza od 177,7/5,1) primenjenom u dve doze dva puta dnevno (N = 576) ili sa istom kombinacijom kojoj je dodat tiotropijum u dozi od 2,5 mikrograma (N = 288) primenjenim u dve doze jednom dnevno u otvorenoj grupi kao *ex tempore* trostruka kombinacija.

Primarni cilj ispitivanja je bio dokazati superiornost bilo fiksne kombinacije BDP/FF/G 87/5/9 mikrograma, bilo fiksne kombinacije BDP/FF/G 172/5/9 mikrograma (dva udaha dva puta dnevno) nad odgovarajućom fiksnom dvojnomo kombinacijom lekova (srednja ili velika doza kortikosteroida za inhalacionu primenu i dugodelujućeg beta-2 agoniste) u okviru koprimarynih parametara praćenja (promena od početne vrednosti FEV1 pre doziranja u 26. nedelji i stopa umerenih i teških egzacerbacija tokom 52 nedelje).

Ispitivanje TRIGGER nije imalo snagu da uporedi efikasnost fiksne kombinacije BDP/FF/G 172/5/9 mikrograma u odnosu na kombinaciju BDP/FF + tiotropijum 2,5 mikrograma. Opisni rezultati su uključeni u Tabelu 1.

Medijana starosti pacijenata uključenih u ova dva pivotalna ispitivanja je bila 54 godine. Manje od 20 % pacijenata je bilo starosti od 65 godina ili starije i približno 60 % pacijenata su bile žene. Tokom ispitivanja, približno 16 % (TRIMARAN), odnosno 23 % (TRIGGER) pacijenata je koristilo AeroChamber Plus komoru za olakšano udisanje.

Smanjenje egzacerbacija astme

U studiji TRIMARAN, fiksna kombinacija BDP/FF/G 87/5/9 mikrograma je značajno smanjila stopu umerenih/teških egzacerbacija u poređenju sa fiksnom kombinacijom BDP/FF 100/6 mikrograma (prilagođeni odnos stopa 0,846; 95 % CI [0,725; 0,987]).

U studiji TRIGGER, fiksna kombinacija BDP/FF/G 172/5/9 mikrograma je takođe smanjila stopu umerenih/teških egzacerbacija više nego fiksna kombinacija BDP/FF 200/6 mikrograma, ali ovaj rezultat nije bio statistički značajan (prilagođeni odnos stopa 0,880; 95 % CI [0,751; 1,030], $p=0,11$). Usled hijerarhijskog testiranja, svi parametri praćenja efikasnosti u ispitivanju TRIGGER i unapred definisana analiza teških egzacerbacija (objedinjeni podaci iz ispitivanja TRIMARAN i TRIGGER) su rezultirali samo nominalnim p-vrednostima (Tabela 1).

Podaci iz studija TRIMARAN i TRIGGER upućuju na produženo vreme do prve umerene/teške egzacerbacije (sekundarni parameter praćenja) u grupi koja je primala trostruku kombinaciju u poređenju sa grupom koja je primala odgovarajuću dvojnomo kombinaciju.

Dejstva na funkciju pluća

U oba ispitivanja fiksnih kombinacija BDP/FF/G 87/5/9 mikrograma i BDP/FF/G 172/5/9 mikrograma su poboljšale parametre funkcije pluća FEV1 pre doziranja (koprimaryni parameter praćenja ishoda), vršni_{0-3h} FEV1 i jutarnji vršni ekspirijumski protok (engl. *peak expiratory flow*, PEF) (ključni sekundarni parametri praćenja ishoda), u poređenju sa fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola od 100/6

mikrograma, odnosno 200/6 mikrograma, nakon 26 nedelja terapije. Sva poboljšanja su bila statistički značajna (videti Tabelu 1).

Tabela 1 - Rezultati primarnih i sekundarnih parametara praćenja ishoda

Ispitivanje	TRIMARAN	TRIGGER	
Poređenje od interesa N= randomizovani pacijenti po terapijskoj grupi	BDP/FF/G 87/5/9 (N=579) u odnosu na BDP/FF¹ 84,6/5 N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) u odnosu na BDP/FF¹ 177,5/5,1 (N=576)	BDP/FF/G 172/5/9 (N=573) u odnosu na BDP/FF¹ 177,7/5,1 + tiotropium 2,5² (N=288)
Primarni parametri praćenja ishoda			
<i>Pre-dozni FEV₁ nakon 26 nedelja (koprimarni parametar praćenja ishoda)</i>			
Terapijska razlika	+57 mL	+73 mL	-45 mL
p-vrednost	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
<i>Umerene/teške egzacerbacije tokom 52 nedelje (koprimarni parametar praćenaj ishoda)</i>			
Prilagođena stopa po pacijentu/godini	1,83 u odnosu na 2,16	1,73 u odnosu na 1,96	1,73 u odnosu na 1,63
Promena stope	-15,4%	-12,0%	+7,0%
p-vrednost	p = 0,033	p = 0,110 (n.s.)	p = 0,502*
Ključni sekundarni i sekundarni parametri praćenja ishoda			
<i>PIK_{0-3h} FEV₁ nakon 26 nedelja (ključni sekundarni parametar praćenja ishoda)</i>			
Terapijska razlika	+84 mL	+105 mL	-33 mL
p-vrednost	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
<i>Jutarnji PIK ekspirijumski protok (PEF) tokom 26 nedelja (ključni sekundarni parametar praćenja ishoda)</i>			
Terapijska razlika	+8 L/min	+8 L/min	-0.2 L/min
p-vrednost	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
<i>Stopa teških egzacerbacija tokom 52 nedelje, objedinjena analiza (ključni sekundarni parametar praćenja ishoda)</i>			
Prilagođena stopa po pacijentu/godini	0,24 u odnosu na 0,31		n. p.
Promena stope	-23.0%		
p-vrednost	p = 0.008*		
<i>Vreme do prve umerene/teške egzacerbacije tokom 52 nedelje (sekundarni parametar praćenja ishoda praćenja)</i>			
Hazard ratio	0,84	0,80	1,03
p-vrednost	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
<i>Vreme do prve teške egzacerbacije tokom 52 nedelje, objedinjena analiza (sekundarni parametar praćenja ishoda)</i>			
Hazard ratio	0,79		n.p.
p-vrednost	p = 0,011*		

Koprimarni parametri praćenja ishoda (FEV₁ pre doziranja u 26. nedelji i stopa umerenih i teških egzacerbacija tokom 52 nedelje) i ključni sekundarni parametri praćenja ishoda (PIK_{0-3h} FEV₁ u 26. nedelji, jutarnji PEF tokom 26 nedelje i stopa teških egzacerbacija [objedinjena analiza ispitivanja TRIMARAN i TRIGGER] tokom 52 nedelje) bili su deo strategije postupnog zatvorenog potvrdnog testiranja i tako kontrolisani na višestrukost.

Budući da test superiornosti jedne od koprimarynih parametara praćenja ishoda u studiji TRIGGER nije postigao statističku značajnost, rezultati za parameter praćenja efikasnosti u ispitivanju TRIGGER i stopu teških egzacerbacija (objedinjena analiza) su nominalne p-vrednosti i prikazani su u opisne svrhe.

S obzirom na to da studija TRIGGER nije imalo snagu da uporedi efikasnost fiksne kombinacije BDP/FF/G 172/5/9 mikrograma u odnosu na fiksnu kombinaciju BDP/FF 177,7/5,1 mikrograma sa tiotropijumom 2,5 mikrograma, nije jasno je li opažena razlika stvarna ili je rezultat slučajan.

n.p. = nije primenjivo

n.s. = nije statistički značajno

1 = fiksna kombinacija beklometazondipropionata (BDP) i formoterolfumarata (FF)

2 = otvorena grupa lečena *ex tempore* kombinacijom

* = nominalne p-vrednosti

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja leka Trimbow u svim podgrupama pedijatrijske populacije za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP).

Bezbednost i efikasnost leka Trimbow kod dece i adolescenata uzrasta mlađeg od 18 godina još uvek nisu utvrđene (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Trimbow- fiksna kombinacija

Sistemska izloženost beklometazondipropionatu, formoterolu i glikopironijumu ispitana je u farmakokinetičkoj studiji sprovedenom na zdravim ispitanicima. Ispitivanje je poredilo podatke dobijene nakon terapije pojedinačnom dozom leka Trimbow (4 udaha od 100/6/25 mikrograma, formulacija sa dvostruko većom jačinom glikopironijuma od odobrene i koja nije na tržištu) ili pojedinačnom dozom *ex tempore* kombinacije beklometazondipropionat/formoterol (4 udaha od 100/6 mikrograma) i glikopironijum-bromida (4 raspršene doze od 25 mikrograma). Maksimalna koncentracija u plazmi i sistemska izloženost glavnog aktivnog metabolita beklometazondipropionata (beklometazon-17-monopropionatu) i formoterola bile su slične nakon primene fiksne, odnosno *ex tempore* kombinacije. Maksimalna koncentracija glikopironijuma u plazmi bila je slična onoj nakon primene gotove ili *ex tempore* kombinacije, a sistemska izloženost bila je malo veća nakon primene leka Trimbow nego *ex tempore* kombinacije. U ovoj se studiji takođe istraživala moguća farmakokinetička interakcija između aktivnih supstanci leka Trimbow tako što su se poredili farmakokinetički podaci dobijeni nakon primene pojedinačne doze *ex tempore* kombinacije i nakon primene pojedinačne doze pojedinačnih supstanci beklometazondipropionata/formoterola ili glikopironijuma. Nije bilo jasnog dokaza farmakokinetičke interakcije, međutim, pokazalo se da su kod *ex tempore* kombinacije koncentracije formoterola i glikopironijuma neposredno nakon doziranja privremeno bile nešto veće u poređenju sa pojedinačnim supstancama. Potrebno je napomeniti da glikopironijum kao zasebna supstanca u obliku merno doznog inhalera pod pritiskom, koji se koristio u farmakokinetičkim ispitivanjima, nije dostupan na tržištu.

Proporcionalnost doze kod sistemske i plućne izloženosti beklometazondipropionatu ispitana je u farmakokinetičkom ispitivanju sprovedenom na zdravim ispitanicima pomoću formulacija leka Trimbow koja nisu na tržištu i sadrže jačinu glikopironijuma (datog kao odmerena doza) dvostruko veću od odobrene. U ispitivanju su poređeni podaci dobijeni nakon terapije pojedinačnom dozom (4 udaha) leka Trimbow 200/6/25 mikrograma ili pojedinačnom dozom (4 udaha) leka Trimbow 100/6/25 mikrograma (nijedna formulacija nije na tržištu i obe sadrže dvostruko veću jačinu glikopironijuma od odobrene). Terapija lekom Trimbow 200/6/25 mikrograma rezultiralo je dva puta većom sistemskom i plućnom izloženosti beklometazondipropionatu i njegovom glavnom metabolitu (beklometazon 17-monopropionatu) u poređenju sa lekom Trimbow 100/6/25 mikrograma, što je u skladu sa različitim jačinama ove dve formulacije. Nakon ove dve terapije, sistemska i plućna izloženost glikopironijumu i formoterolu bila je slična, iako je zapažena velika varijabilnost za C_{max} glikopironijum-bromida.

Poređenje različitih ispitivanja je pokazalo da je farmakokinetika beklometazon-17-monopropionata, formoterola i glikopironijuma slična kod pacijenata sa HOBP-om, kod pacijenata sa astmom i kod zdravih ispitanika.

Dejstvo komore za inhaliranje

Kod pacijenata sa HOBP-om, primena leka Trimbow sa komorom za inhalaciju AeroChamber Plus je povećala dopiranje beklometazon-17-monopropionata, formoterola i glikopironijuma do pluća (maksimalne koncentracije u plazmi bile su povećane za 15%, 58% odnosno 60%). Ukupna sistemska izloženost (merena kao vrednost PIK_{0-t}) bila je nešto smanjena za beklometazon-17-monopropionat (za 37%) i formoterol (za 24%), dok je za glikopironijum bila povećana (za 45%). Videti takođe odeljak 4.2.

Dejstvo oštećenja funkcije bubrega

Blago do teško oštećenje funkcije bubrega nije uticalo na sistemska izloženost (PIK_{0-t}) beklometazondipropionatu, njegovom metabolitu beklometazon-17-monopropionatu i formoterolu. Nije bilo dejstva na glikopironijum kod ispitanika sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, bilo je zapaženo povećanje ukupne sistemske izloženosti do 2,5 puta kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije manja od $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), kao posledica značajnog smanjenja količine izlučene u mokraći (smanjenje renalnog klirensa glikopironijuma za približno 90%). Simulacije sprovedene na farmakokinetičkom modelu pokazale su da, čak i kad kovarijate imaju ekstremne vrednosti (telesna masa manja od 40 kg i istovremeno brzina glomerularne filtracije manja od $27 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), izloženost aktivnim supstancama leka Trimbow ostaje veća za približno 2,5 puta u poređenju sa izloženošću kod uobičajenog pacijenta sa srednjim vrednostima kovarijata.

Beklometazondipropionat (BDP)

Beklometazondipropionat (BDP) je neaktivni lek (prolek) sa malim afinitetom vezivanja za glukokortikoidne receptore, koji se hidrolizuje pomoću enzima esteraza do aktivnog metabolita, beklometazon-17-monopropionata (B-17-MP), koji ima jače lokalno protivzapaljensko delovanje nego neaktivni lek beklometazondipropionat.

Resorpcija, distribucija i biotransformacija

Udahnuti BDP se brzo resorbuje kroz pluća; pre resorpcije postoji obimna konverzija BDP-a u njegov aktivni metabolit, B-17-MP, putem esteraza koje su prisutne u većini tkiva. Sistemska raspoloživost aktivnog metabolita rezultat je resorpcije iz pluća (36%) i gastrointestinalne resorpcije progutane doze. Bioraspoloživost progutanog BDP-a je zanemarljiva, međutim, zbog predsistemske konverzije u B-17-MP, 41% doze se resorbuje kao aktivni metabolit.

Sistemska izloženost približno se linearno povećava sa povećanjem udahnute doze.

Apsolutna bioraspoloživost nakon udisanja iznosi približno 2% nominalne doze za nepromenjeni BDP, odnosno 62% nominalne doze za B-17-MP.

Nakon intravenske primene, raspoloživost beklometazondipropionata i njegovog aktivnog metabolita odlikuje se velikim klirensom iz plazme (klirens BDP-a je 150 L/h , a B-17-MP je 120 L/h), uz mali volumen raspodele pri stanju ravnoteže za BDP (20 L) i većom raspodelom u tkiva za B-17-MP (424 L).

Vezivanje za proteine plazme je umereno veliko.

Eliminacija

Eliminacija putem stolice je glavni put eliminacije BDP-a, uglavnom u obliku polarizovanih metabolita. Eliminacija BDP-a i njegovih metabolita putem bubrega je zanemarljivo. Krajnje poluvreme eliminacije za BDP iznosi 0,5 sati, a za B-17-MP iznosi 2,7 sati.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetika beklometazondipropionata kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije se ispitivala. S obzirom na to da se BDP veoma brzo razgrađuje putem enzima esteraza prisutnih u intestinalnoj tečnosti, serumu, plućima i jetri, čime nastaju polarniji proizvodi beklometazon-21-monopropionat, beklometazon-17-monopropionat i beklometazon, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre modifikovati farmakokinetiku i promeniti bezbedonosni profil beklometazondipropionata.

Formoterol

Resorpcija i distribucija

Nakon inhalacije, formoterol se resorbuje kako iz pluća, tako i iz gastrointestinalnog trakta. Udeo udahnute doze koji se proguta nakon primene pumpicom fiksne doze MDI, može se kretati u rasponu od 60% do 90%. Najmanje se 65% oralne doze formoterola resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Nepromenjena koncentracija aktivne supstance u plazmi postiže najveću vrednost u roku od 0,5 do 1 sat nakon oralne primene. Vezivanje formoterola za proteine plazme iznosi 61-64%, a 34% se veže za albumin. Mesta vezivanja nisu zasićena pri terapijskom doziranju. Poluvreme eliminacije nakon oralne primene iznosi 2-3 sata. Resorpcija formoterola je linearna nakon inhalacije 12 do 96 mikrograma formoterol- fumarata.

Biotransformacija

Formoterol se znatno metaboliše, a glavni put uključuje direktnu konjugaciju na fenolnoj hidroksilnoj grupi. Konjugat glukuronske kiseline nije aktivan. Drugi glavni put uključuje O-demetilaciju nakon koje sledi konjugacija na fenolnoj 2'-hidroksilnoj grupi. Izoenzimi citohroma P450, CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9, uključeni su u O-demetilaciju formoterola. Čini se da je jetra glavno mesto razgradnje. Formoterol ne inhibira CYP450 enzime pri terapijski relevantnim koncentracijama.

Eliminacija

Kumulativno izlučivanje formoterola urinom nakon jedne inhalacije (udaha) iz DPI linearno se povećavalo u rasponu doze od 12 do 96 mikrograma. U proseku, 8% doze izlučilo se u neizmenjenom obliku u odnosu na 25% ukupno izlučenog formoterola. Na osnovu koncentracija u plazmi izmerenih nakon inhalacije pojedinačne doze od 120 mikrograma kod 12 zdravih ispitanika, srednje terminalno poluvreme eliminacije iznosio je 10 sati. (R,R)-enantiomer činio je 40%, a (S,S)-enantiomer 60% nepromenjene aktivne supstance koja se izlučila urinom. Relativni udeo ova dva enantiomera ostao je konstantan tokom ispitivanog raspona doza i nije bilo dokaza da se jedan enantiomer akumulirao više od drugog nakon ponovljenog doziranja.

Nakon oralne primene (40 do 80 mikrograma) kod zdravih ispitanika, 6% do 10% doze otkriveno je u urinu u obliku neizmenjenog leka, a najviše 8% u obliku glukuronida.

Urinom se izlučuje ukupno 67% oralne doze formoterola (uglavnom u obliku metabolita), a ostatak se izlučuje stolicom. Renalni klirens formoterola je 150 mL/min.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetika formoterola nije se ispitivala kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre; međutim, kako se formoterol primarno eliminiše metabolizmom u jetri, povećana izloženost može se očekivati kod pacijenata sa teškom cirozom jetre.

Glikopironijum

Resorpcija i distribucija

Glikopironijum ima kvaternarnu amonijumsku strukturu koja mu ograničava prolazak kroz biološke membrane pa je zato njegova gastrointestinalna resorpcija spora, promenljiva i nepotpuna. Nakon inhalacije glikopironijuma, njegova bioraspoloživost iz pluća bila je 10,5% (uz uzimanje aktivnog uglja), dok je apsolutna bioraspoloživost bila 12,8% (bez uzimanja aktivnog uglja), što potvrđuje njegovu ograničenu resorpciju u gastrointestinalnom traktu i pokazuje da više od 80% sistemske izloženosti glikopironijumu proizilazi iz njegove resorpcije u plućima. Nakon ponovljene inhalacije doza u rasponu od 12,5 do 50 mikrograma dva puta dnevno iz MDI pod pritiskom kod pacijenata sa HOBP-om, glikopironijum je pokazao linearnu farmakokinetiku uz malo sistemsko nakupljanje u stanju ravnoteže (srednji promer nakupljanja 2,2-2,5).

Prividni volumen distribucije (V_z) udahnutog glikopironijuma je bio povećan u poređenju sa intravenskom (i.v.) infuzijom (6420 L naspram 323 L), što ukazuje na sporiju eliminaciju nakon inhalacije.

Biotransformacija

Metabolički obrazac glikopironijuma *in vitro* (mikrozomi i hepatociti ljudske, pseće, miše i jetre pacova i kunića) bio je sličan među vrstama i glavna metabolička reakcija bila je hidroksilacija na fenilnom ili ciklopentilnom prstenu. Nađeno je da je CYP2D6 jedini enzim zaslužan za metabolizam glikopironijuma.

Eliminacija

Srednje poluvreme eliminacije glikopironijuma kod zdravih dobrovoljaca iznosio je približno 6 sati nakon intravenske injekcije, dok je nakon inhalacije kod pacijenata sa HOBP-om iznosio 5 do 12 sati u stanju ravnoteže. Nakon jedne intravenske injekcije glikopironijuma, 40% doze se izlučilo u urinu unutar 24 sata. Kod pacijenata sa HOBP-om kod kojih se udahnuti glikopironijum ponovljeno primenjivao dva puta dnevno, udeo doze izlučene urinom kretao se u rasponu od 13,0% do 14,5% u stanju ravnoteže. Srednja vrednost renalnog klirensa bila je slična u rasponu ispitanih doza i nakon pojedinačne i ponovljene inhalacije (raspon: 281-396 mL/min).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Bezbednosna farmakologija

U ispitivanju na telemetrijski praćenim psima pri inhalacionoj primeni leka, glavni ciljni sistem za praćenje akutnih dejstava leka Trimbow bio je kardiovaskularni sistem (povećanje srčane frekvence, sniženje arterijskog pritiska, promene u EKG-u pri većim dozama); dejstva uglavnom povezani sa beta-2 adrenergičkim delovanjem formoterola i antimuskarinskim delovanjem glikopironijuma. Nije bilo dokaza za prekomerna aditivna dejstva trojne kombinacije u poređenju sa pojedinačnim supstancama.

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima ponovljene inhalacione doze sa lekom Trimbow kod pacova i pasa u trajanju do 13 nedelja, glavne uočene promene su bile povezane sa dejstvima na imunski sistem (verovatno zbog sistemskih dejstava kortikosteroida beklometazondipropionata i njegovog aktivnog metabolita beklometazon-17-monopropionata) i na kardiovaskularni sistem (verovatno povezanih sa beta-2 adrenergičkim delovanjem formoterola i antimuskarinskim delovanjem glikopironijuma). Toksikološki profil trojne kombinacije odraz je pojedinačnih komponenti, bez značajnog povećanja toksičnosti i bez neočekivanih nalaza.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Smatra se da je beklometazondipropionat/beklometazon-17-monopropionat odgovoran za efekte reproduktivne toksičnosti poput smanjenja stope začeća, indeksa plodnosti i parametara ranog embrionalnog razvoja (pobačaj), kasne osifikacije i povećane incidence visceralnih varijacija kod pacova; S druge strane, tokolitički i antimuskarinski efekti pripisani beta-2 adrenergičkom delovanju formoterola i antimuskarinskom delovanju glikopironijuma javili su se kod gravidnih ženki pacova u kasnoj fazi gestacije i/ili ranoj fazi laktacije, što je dovelo do gubitka potomstva.

Genotoksičnost

Genotoksičnost leka Trimbow nije ispitivana, međutim, pojedinačne aktivne supstance nisu pokazale genotoksično delovanje u konvencionalnim sistemima ispitivanja.

Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti leka Trimbow nije ispitivana. Međutim, u ispitivanju kancerogenosti pri inhalacionoj primeni leka kod pacova, u trajanju od 104 nedelje, kao i u ispitivanju kancerogenosti pri oralnoj primeni leka kod transgenih miševa Tg.rasH2 u trajanju od 26 nedelje, glikopironijum-bromid nije pokazao kancerogeni potencijal, a objavljeni podaci iz dugoročnih ispitivanja sprovedenih sa beklometazondipropionatom i formoterol-fumaratom kod pacova ne upućuju na klinički značajan kancerogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Etanol, bezvodni;
Hlorovodonična kiselina;
Norfluran (potisni gas).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

22 meseca (videti odeljak 6.4).

Hemijska i fizička stabilnost u toku upotrebe leka je potvrđena za 4 meseca na temperaturi do 25°C. Nakon izdavanja pacijentu, lek se može čuvati najviše 4 meseca na temperaturi do 25°C. Drugačiji uslovi i vreme čuvanja u toku upotrebe leka su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Pre izdavanja leka pacijentu:

Čuvati na temperaturi od 2 do 8°C (u frižideru).

Nakon izdavanja leka pacijentu:

Čuvati na temperaturi do 25°C, najduže 4 meseca.

Ne zamrzavati.

Ne izlagati temperaturi većoj od 50°C.

Kontejner se ne sme probušiti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kontejner pod pritiskom (obložen aluminijumom), sa ventilom za doziranje. Kontejner pod pritiskom je uložen u polipropilenski raspršivač sa nastavkom za usta i pokazivačem doza (180 doza po kontejneru pod pritiskom) i opremljen je sa polipropilenskim poklopcem nastavka za usta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan kontejner pod pritiskom i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Napomena za farmaceute:

Zapišite pacijentu datum izdavanja leka na pakovanju.

7. NOSILAC DOZVOLE

PROVIDENS D.O.O., BEOGRAD, Alekse Nenadovića 15/15, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

001069087 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.06.2019.

Datum obnove dozvole: 09.12.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2024.