

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trimbow 87 mikrogrammaa/5 mikrogrammaa/9 mikrogrammaa inhalaatiosumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi vapautunut annos (suukappaleesta lähtevä annos) sisältää 87 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia (*beclometasoni dipropionas*), 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia (*formoteroli fumaras dihydricus*) ja 9 mikrogrammaa glykopyrrooniumia (*glycopyrronium*) (11 mikrogrammana glykopyrrooniumbromidia).

Yksi mitattu annos (venttiilistä lähtevä annos) sisältää 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia (*beclometasoni dipropionas*), 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia (*beclometasoni dipropionas*) ja 10 mikrogrammaa glykopyrrooniumia (*glycopyrronium*) (12,5 mikrogrammana glykopyrrooniumbromidia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, liuos (inhalaatiosumute).

Väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean tai vaikean keuhkohtaumataudin (COPD) ylläpitohoito aikuispotilaille, joiden tilaa ei pystytä riittävästi hoitamaan inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta2-agonistin yhdistelmällä tai pitkävaikutteisen beeta2-agonistin ja pitkävaikutteisen muskariiniantagonistin yhdistelmällä (hoidon vaikutukset oireiden hallintaan ja pahenemisvaiheiden ehkäisyyn, ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun annos on kaksi inhalaatiota Trimbow-valmistetta kahdesti vuorokaudessa. Enimmäisannos on kaksi inhalaatiota Trimbow-valmistetta kahdesti vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat).

Munuaisten vajaatoiminta

Trimbow-valmistetta voidaan käyttää suositeltuna annoksena potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Trimbow-valmisteen käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai dialyysiä edellyttävää loppuvaiheen munuaistautia (erityisesti, jos sairauteen liittyy merkittävää painon laskua) sairastaville potilaille tulee harkita vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Trimbow-valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole huomioon otettavia tietoja, ja tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen näille potilaille (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Trimbow-valmistetta (alle 18-vuotiaille) pediatrisille potilaille keuhkohtaumataudin (COPD) hoitoon.

Antotapa

Inhalaatioon.

Jotta voidaan varmistaa lääkkeen oikea käyttö, lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen on näytettävä potilaalle, miten inhalaattoria käytetään oikein. Potilaan inhalaatiotekniikka on lisäksi syytä tarkistaa ajoittain. Potilasta on kehoitettava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita.

Inhalaation jälkeen suu on huuhdeltava tai kurlattava vedellä nielemättä sitä tai on harjattava hampaat (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

Trimbow-inhalaattorin takaosassa on annoslaskuri tai annososoitin, josta näkyy jäljellä olevien annosten lukumäärä. 60 ja 120 annosta sisältävää painepakkausta painettaessa pakkauksesta vapautuu aina yksi sumuteannos ja laskurin lukema pienenee yhdellä.

180 sumuteannosta sisältävää painepakkausta painettaessa laskuri liikkuu hiukan, ja jäljellä olevien sumuteannosten määrää osoittavat lukemat on merkitty 20 annoksen välein.

Potilasta on neuvottava varomaan pudottamasta annostelijaa, koska tällöin laskurin lukema voi pienentyä.

Käyttöohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ei akuuttiin käyttöön

Trimbow-valmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien bronkospasmikohtausten tai keuhkohtaumataudin akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon (ns. kohtauslääkkeeksi).

Yliherkkyys

Trimbow-valmisteen antamisen jälkeen on raportoitu ilmenneen välittömiä yliherkkyysreaktioita. Jos allergisiin reaktioihin viittaavia merkkejä, varsinkin angioedeemaa (mukaan lukien hengitys- ja nielemisvaikeudet, kielen, huulten ja kasvojen turvotus), nokkosihottumaa tai ihottumaa, esiintyy, Trimbow-valmisteen käyttö on välittömästi lopetettava ja ryhdyttävä käyttämään muuta hoitoa.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Paradoksaalista bronkospasmiä saattaa esiintyä. Se ilmenee hengityksen vinkumisen ja hengenahdistuksen äkillisenä lisääntymisenä annoksen ottamisen jälkeen. Tätä pitää hoitaa heti nopeavaikutteisella inhaloitavalla bronkodilaattorilla (kohtauslääkkeellä). Trimbow-valmisteen käyttö on lopetettava heti, potilaan tila on arvioitava ja tarvittaessa vaihdettava hoitoa.

Sairauden paheneminen

Trimbow-hoitoa ei ole suositeltavaa lopettaa äkillisesti. Jos hoito ei potilaan mielestä tehoa, hänen pitää hakeutua lääkäriin tilanteen arvioimiseksi, mutta samalla jatkaa valmisteen käyttämistä. Kohtauslääkkeinä käytettävien bronkodilaattorien lisääntynyt käyttö viittaa taustasairauden pahenemiseen ja on merkki hoidon uudelleenarvioinnin tarpeesta. Keuhkohtaumataudin oireiden äkillinen ja etenevä paheneminen on hengenvaarallista, ja näissä tilanteissa potilaan on hakeuduttava kiireesti lääkäriin hoidon arviointia varten.

Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon

Trimbow-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on sydämen rytmihäiriöitä, etenkin kolmannen asteen eteis-kammiokatkos ja takyarytmiaa (sydämenlyöntien kiihtymistä ja/tai epäsäännöllisyyttä), idiopaattinen subvalvulaarinen aortan ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, vaikea sydäntauti (etenkin akuutti sydäninfarkti, iskeeminen sydänsairaus, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ahtauttava verisuonitauti (etenkin ateroskleroosi), verenpainetauti ja aneurysma.

Potilaan hoidossa on oltava varovainen myös, jos hänellä tiedetään tai epäillään olevan joko synnynnäistä tai lääkehoidosta johtuvaa QT-ajan pitenemistä (QTc > 450 millisekuntia miehillä tai > 470 millisekuntia naisilla), sillä nämä potilaat suljettiin pois Trimbow-valmisteen kliinisistä tutkimuksista.

Jos potilas aiotaan nukuttaa halogenoituja anesteettejä käyttäen, Trimbow-valmistetta ei saa antaa ainakaan 12 tuntia ennen anestesian aloittamista sydämen rytmihäiriöriskin vuoksi.

Trimbow-hoidossa on oltava varovainen myös, jos potilaalla on tyreotoksikoosi, diabetes mellitus, feokromosytooma tai hoitamaton hypokalemia.

Keuhkokuume keuhkohtaumapotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä, myös sairaalahoitoa vaativaa keuhkokuumetta. Keuhkokuumeriskin kasvusta steroidiannoksen kasvun myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Luotettavaa näyttöä keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista eri inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärien on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, alhainen painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

Kortikosteroidien systeemiset vaikutukset

Inhaloitavien kortikosteroidien yhteydessä voi esiintyä systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos potilaalle määrätään pitkäkestoinen hoito suurilla annoksilla. Trimbow-valmisteen vuorokausiannos vastaa keskisuurta inhaloitavan kortikosteroidin annosta, ja lisäksi tällaisten vaikutusten esiintyminen on huomattavasti epätodennäköisempää inhaloitavien kortikosteroidien kuin suun kautta otettavien kortikosteroidien käytön yhteydessä. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat: Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän tyypilliset piirteet, lisämunuaisten toiminnan lamaantuminen, kasvun hidastuminen, luuntiheyden väheneminen, kaihi, glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivisuus (erityisesti lapsilla). Sen vuoksi on tärkeää, että potilaan tilaa seurataan säännöllisesti.

Trimbow-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on aktiivinen tai piilevä keuhkotuberkuloosi tai hengitysteiden sieni- tai virusinfektio.

Hypokalemia

Beeta2-agonistihoido voi johtaa potentiaalisesti vakavaan hypokalemiaan. Se voi mahdollisesti aiheuttaa sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Erityistä varovaisuutta on noudatettava vakavaa keuhkoastma- tai keuhkoastma- hoidettaessa, sillä hypoksia voi voimistaa tätä vaikutusta. Hypokalemia voi myös voimistua jos samanaikaisesti käytetään muita lääkevalmisteita, jotka voivat indusoida hypokalemiata, kuten ksantiinijohdannaisia, steroideja ja diureetteja (ks. kohta 4.5). Varovaisuutta on noudatettava myös, kun käytössä on monia keuhkoputkia avaavia kohtauslääkkeitä. On suositeltavaa, että seerumin kaliumpitoisuutta seurataan näissä tilanteissa.

Hyperglykemia

Formoterolin inhalaatio voi aiheuttaa veren glukoosipitoisuuden nousua. Sen vuoksi veren glukoosiarvoja on tarkkailtava hoidon aikana diabetespotilaille tarkoitettujen vakiintuneiden ohjeiden mukaisesti.

Antikolinerginen vaikutus

Glykopyrroniumia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ahdaskulmaglaukooma, eturauhasen liikakasvu tai virtsaumpi. Potilaille on kerrottava äkillisen ahdaskulmaglaukooman merkeistä ja oireista ja heitä on neuvottava lopettamaan Trimbow-valmisteen käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos heille kehittyy jotain näistä merkeistä tai oireista.

Glykopyrroniumin antikolinergisen vaikutuksen vuoksi Trimbow-valmisteen pitkäaikaista antoa yhdessä muiden antikolinergejä sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ei myöskään suositella (ks. kohta 4.5).

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien dialyysia edellyttävää loppuvaiheen munuaistautia sairastavat (erityisesti, jos sairauteen liittyy merkittävää painon laskua), Trimbow-valmistetta saa käyttää vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski (ks. kohta 5.2). Näitä potilaita on tarkkailtava mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille Trimbow-valmistetta tulee käyttää vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski (ks. kohta 5.2). Näitä potilaita on tarkkailtava mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Käyttö tilajatkkeen kanssa

Kerta-annoksen farmakokineettiset tiedot (ks. kohta 5.2) ovat osoittaneet, että käytettäessä Trimbow-valmistetta AeroChamber Plus -tilajatkkeen kanssa verrattuna tavanomaiseen käyttöön ilman tilajatketta, glykopyrroniumin systeeminen kokonaisaltistus (AUC_{0-t}) suureni. Pitkän aikavälin klinisistä tutkimuksista saadut, käytettävissä olevat turvallisuustiedot eivät kuitenkaan viittaa merkittäviin turvallisuusriskeihin (ks. kohta 5.1).

Suunielun infektioiden ehkäisy

Suunielun hiivasieni-infektion riskin vähentämiseksi potilaita on neuvottava huuhtelemaan suunsa tai kurlaamaan vedellä nielemättä sitä tai harjaamaan hampaansa sen jälkeen, kun he ovat inhaloineet heille määrätyn annoksen.

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Koska glykopyrroonium eliminoituu pääosin munuaisten kautta, lääkkeiden yhteisvaikutus voi olla mahdollinen, jos potilas käyttää myös munuaiserytykseen vaikuttavia lääkevalmisteita (ks. kohta 5.2). Kun potilaille annettiin samanaikaisesti simetidiiniä (käyttäen sitä OCT2- ja MATE1-kuljettajien tyypistäjänä), inhaloidun glykopyrrooniumin dispoitioon kohdistuva orgaanisten kationien kuljetuksen estovaikutus munuaisissa lisäsi glykopyrrooniumin systeemistä kokonaisaltistusta (AUC_{0-t}) niukasti (16 %) ja vähensi munuaishdistumaa hieman (20 %).

Beklometasoni on vähemmän riippuvainen CYP3A-välitteisestä metaboliasta kuin jotkin muut kortikosteroidit, ja yleensä ottaen yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä; systeemisten vaikutusten mahdollisuutta ei voida kuitenkaan poissulkea samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien (kuten ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa, ja siksi varovaisuus ja asianmukainen seuranta on suositeltavaa tällaisten lääkevalmisteiden käytössä.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Formoterolin osalta

Inhaloitavaa formoterolia käyttävien potilaiden on vältettävä ei-kardioselektiivisten beetasalpaajien käyttämistä (myös silmätippoina). Jos beetasalpaajia joudutaan pakottavista syistä ottamaan, formoterolin vaikutus vähenee tai kumoutuu.

Beeta-adrenergisten lääkevalmisteiden samanaikaisella käytöllä saattaa olla additiivisia vaikutuksia. Hoidossa on siksi oltava varovainen, jos samanaikaisesti formoterolin kanssa määrätään muita beeta-adrenergisiä lääkevalmisteita.

Samanaikainen hoito kinidiinillä, disopyramidilla, prokaiinamidilla, antihistamiineilla, MAO:n (monoamiinioksidaasin) estäjillä, trisyklisillä masennuslääkkeillä ja fentiatsiineilla saattaa pidentää QT-aikaa ja lisätä kammiooperäisten rytmihäiriöiden vaaraa. Lisäksi levodopa, levotyrosiini, oksitosiini ja alkoholi voivat heikentää sydämen beeta2-sympatomimeettien sietokykyä.

Samanaikainen hoito MAO:n estäjillä, myös ominaisuuksiltaan samankaltaisilla lääkevalmisteilla, kuten furatsolidonilla ja prokarbatsiinilla, voi edistää hypertensiivisten reaktioiden ilmaantumista.

Rytmihäiriöiden riski kohoaa, jos potilas saa hoidon aikana anestesiaa halogenoiduilla hiilivety-yhdisteillä.

Samanaikainen hoito ksantiinijohdannaisilla, steroideilla ja diureeteilla saattaa voimistaa beeta2-agonistien mahdollisia hypokaleemisia vaikutuksia (ks. kohta 4.4). Hypokaleemia voi lisätä alttiutta sydämen rytmihäiriöille, jos potilas saa hoitoa digitalisglykosideilla.

Glykopyrrooniumin osalta

Trimbow-valmisteen pitkäaikaista antoa yhdessä muiden antikolinergien sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ei suositella, koska siitä ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohta 4.4).

Apuaineet

Trimbow sisältää pienen määrän etanolia. Teoreettisesti on mahdollista, että se aiheuttaa yhteisvaikutuksia disulfiraamia tai metronidatsolia käyttävillä erityisen herkällä potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ponneaine norfluraanin (HFA134a) käytön turvallisuudesta ihmisen raskauden tai imetyksen aikana ei ole kokemusta eikä näyttöä. Eläinkokeista saadut tiedot HFA134a:n vaikutuksesta lisääntymiseen sekä alkioon ja sikiön kehitykseen eivät kuitenkaan ole viitanneet kliinisesti merkityksellisiin haittavaikutuksiin.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Trimbow-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Glukokortikoidisilla lääkeaineilla tiedetään olevan vaikutuksia raskauden varhaisessa vaiheessa, kun taas beeta2-sympatomimeettisillä lääkeaineilla, kuten formoterolilla, on tokolyyttisiä vaikutuksia. Sen vuoksi varotoimenpiteenä on suotavaa välttää Trimbow-valmisteen käyttöä raskauden aikana ja synnytyksen aikana.

Trimbow-valmistetta on syytä käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta potilaalle odotettavat hyödyt ovat suuremmat kuin sikiöön kohdistuva mahdollinen riski. Jos imeväisen tai vastasyntyneen äiti on saanut huomattavia määriä Trimbow-valmistetta, lasta on tarkkailtava lisämunaisten toiminnan lamaanutumisen varalta.

Imetys

Merkityksellisiä kliinisiä tietoja Trimbow-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ihmisillä ei ole.

Glukokortikoidit erittyvät ihmisen rintamaitoon. On syytä olettaa, että myös beklometasonidipropionaatti ja sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon.

Ei tiedetä, kulkeutuvatko formoteroli tai glykopyrroonium (mukaan lukien niiden metaboliitit) ihmisen rintamaitoon, mutta niitä on havaittu imettävien eläinten maidossa. Antikolinergiset aineet, kuten esimerkiksi glykopyrroonium, saattavat estää laktaatiota.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Trimbow-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Trimbow-valmisteella ei ole suoritettu tutkimuksia koskien sen turvallisuutta ihmisen hedelmällisyydelle. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Trimbow-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Trimbow-valmisteen käytön yhteydessä ilmoitettiin yleisimmin seuraavista haittavaikutuksista: suun kandidiaasi (esiintyi 0,8 %:lla altistuneista tutkimushenkilöistä), joka liittyy yleensä inhaloitaviin kortikosteroideihin; lihaskouristukset (0,4 %), joiden voidaan katsoa johtuvan pitkävaikutteisesta beeta2-agonistista; suun kuivuminen (0,4 %), joka on tyypillinen antikolinerginen vaikutus.

Taulukkuuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Trimbow-valmisteeseen kliiniseen kehitysohjelmaan otettiin mukaan potilaita, joilla oli keskivaikea, vaikea tai hyvin vaikea keuhkohtaumatauti. Kaikkiaan 3 346 potilasta sai beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraattidihydraatti/glykopyrronium 87 mikrogrammaa/5 mikrogrammaa/9 mikrogrammaa -hoitoa tavoiteannoksella (kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa) moniannostutkimuksissa.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa luokitusta noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/100$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| MedDRA-elinjärjestelmä | Haittavaikutus | Yleisyys |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Infektiot | Keuhkokuume (keuhkohtaumatautipotilailla), nielutulehdus, suun kandidiaasi, virtsatieinfektio ¹ , nasofaryngiitti ¹ | Yleinen |
| | Influenssa ¹ , suun sieni-infektio, suunielun kandidiaasi, ruokatorven kandidiaasi ¹ , sinuiitti ¹ , nuha ¹ , maha-suolitulehdus ¹ , vulvovaginaalinen kandidiaasi ¹ | Melko harvinainen |
| | Alahengitysteiden (sieni-) infektio | Harvinainen |
| Veri ja imukudos | Granulosytopenia ¹ | Melko harvinainen |
| | Trombosytopenia ¹ | Hyvin harvinainen |
| Immuunijärjestelmä | Allerginen ihottuma ¹ | Melko harvinainen |
| | Yliherkkyysoireet, kuten ihon punoitus, huulten, kasvojen, silmien ja nielun turvotus | Harvinainen |
| Umpieritys | Lisämunaisten toiminnan lamaantuminen ¹ | Hyvin harvinainen |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hypokalemia, hyperglykemia | Melko harvinainen |
| | Vähentynyt ruokahalu | Harvinainen |
| Psyykkiset häiriöt | Levottomuus ¹ | Melko harvinainen |
| | Psykomotorinen hyperaktiivisuus ¹ , unihäiriöt ¹ , ahdistuneisuus, masentuneisuus ¹ , aggressiivisuus ¹ , käyttäytymismuutokset (lähinnä lapsilla) ¹ | Yleisyys tuntematon |
| | Unettomuus | Harvinainen |
| Hermosto | Päänsärky | Yleinen |
| | Vapina, heitehuimaus, makuhäiriöt ¹ , hypestesia ¹ | Melko harvinainen |
| | Liikaunisuus | Harvinainen |
| Silmät | Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4) | Yleisyys tuntematon |
| | Glaukooma ¹ , kaihi ¹ | Hyvin harvinainen |
| Kuulo ja tasapainoelin | Korvatorven tulehdus ¹ | Melko harvinainen |
| Sydän | Eteisvärinä, EKG:ssa havaittava QT-ajan piteneminen, takykardia, takyarytmia ¹ , palpitaatiot | Melko harvinainen |
| | Angina pectoris (stabiili ¹ ja epästabiili), kammiolisälyönnit ¹ , nodaalirytmii, sinusbradykardia | Harvinainen |
| Verisuonisto | Verekkyys ¹ , punoitus ¹ , korkea verenpaine | Melko harvinainen |
| | Veren ekstravasaatio | Harvinainen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Dysfonia | Yleinen |
| | Yskä, limainen yskä ¹ , kurkun ärsytys, nenäverenvuoto ¹ | Melko harvinainen |
| | Paradoksaalinen bronkospasmi ¹ , suunielun kipu, nielun punoitus, nielutulehdus, nielun kuivuminen | Harvinainen |
| | Hengenahdistus ¹ | Hyvin harvinainen |

| MedDRA-elinjärjestelmä | Haittavaikutus | Yleisyys |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Ruoansulatuselimistö | Ripuli ¹ , suun kuivuminen, dysfagia ¹ , pahoinvointi, dyspepsia ¹ , polttava tunne huulilla ¹ , hammaskaries ¹ , (aftainen) suutulehdus | Melko harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudος | Ihottuma ¹ , nokkosihottuma ¹ , kutina, liikahikoilu ¹ | Melko harvinainen |
| | Angioedeema ¹ | Harvinainen |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Lihaskouristukset, lihassärky, raajakipu ¹ , muskuloskeletaalin rintakipu ¹ | Melko harvinainen |
| | Kasvun hidastuminen ¹ | Hyvin harvinainen |
| Munuaiset ja virtsatiet | Vaikeutunut virtsaaminen, virtsaumpi, munuaistulehdus ¹ | Harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Uupumus ¹ | Melko harvinainen |
| | Voimattomuus | Harvinainen |
| | Perifeerinen edeema ¹ | Hyvin harvinainen |
| Tutkimukset | C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden lisääntyminen ¹ , verihiutalemäärän lisääntyminen ¹ , vapaiden rasvahappojen määrän lisääntyminen ¹ , veren insuliinipitoisuuden lisääntyminen ¹ , veren ketoainepitoisuuden lisääntyminen ¹ , kortisolipitoisuuden pieneneminen ¹ | Melko harvinainen |
| | Verenpaineen kohoaminen ¹ , verenpaineen aleneminen ¹ | Harvinainen |
| | Luuntiheyden väheneminen ¹ | Hyvin harvinainen |

¹ Vähintään yhden yksittäisen komponentin valmisteyhteenvedossa ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ei kuitenkaan ole havaittu haittavaikutuksina Trimbow-valmisteen kliinisessä kehityksessä

Havaituista haittavaikutuksista seuraavat liitetään tyypillisesti lääkeaineisiin seuraavasti:

Beklometasonidipropionaatti: keuhkokuume, suun sieni-infektio, alahengitysteiden (sieni-) infektio, dysfonia, kurkun ärsytys, hyperglykemia, psyykkiset häiriöt, kortisolipitoisuuden pieneneminen, näön hämärtyminen.

Formoteroli: hypokalemia, hyperglykemia, vapina, palpitaatiot, lihaskouristukset, EKG:ssä havaittava QT-ajan piteneminen, verenpaineen kohoaminen, verenpaineen aleneminen, eteisvärinä, takykardia, takyarytmia, angina pectoris (stabiili ja epästabiili), kammioolisälyönnit, nodaalirytmii.

Glykopyrronium: glaukooma, eteisvärinä, takykardia, palpitaatiot, suun kuivuminen, hammaskaries, virtsaamisvaikeudet, virtsaumpi, virtsatieinfektio.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Trimbow-valmisteen yliannos voi aiheuttaa merkkejä ja oireita johtuen kunkin yksittäisen aineosan vaikutuksista, mukaan lukien ne, joita on havaittu beeta2-agonistien tai antikolinergien yliannostuksen yhteydessä ja jotka ovat yhdenmukaisia inhaloitavien kortikosteroidien tunnettujen luokkavaikutusten kanssa (ks. kohta 4.4). Yliannostuksen sattuessa potilaan oireita on hoidettava tukihoidolla ja tarkkailtava potilaan vointia tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergiset lääkeaineet yhdistettynä kolinergisiin lääkeaineisiin, sis. kolmoisyhdistelmähoidon kortikosteroidien kanssa, ATC-koodi: R03AL09.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Trimbow sisältää beklometasonidipropionaattia, formoterolia ja glykopyrrooniumia liuoksessa muodostaen erittäin hienojakoista hiukkasista koostuvan aerosolin, jonka keskimääräinen aerodynaamisen läpimitan mediaani (MMAD) on noin 1,1 mikrometriä ja jossa kaikki kolme ainesosaa kulkeutuvat yhdessä. Trimbow-valmisteen aerosolipartikkelit ovat keskimäärin paljon pienempiä kuin ei-hienojakoisissa lääkemuoissa olevat hiukkaset. Beklometasonidipropionaatin kohdalla tämä johtaa voimakkaampaan vaikutukseen kuin lääkemuoilla, joiden partikkelikokojakauma on ei-hienojakoinen. (100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia hienojakoisessa Trimbow-valmisteessa vastaa 250 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ei-hienojakoisessa lääkemuoissa).

Beklometasonidipropionaatti

Suositteluna annoksina inhalaationa annettuna beklometasonidipropionaatilla on anti-inflammatorinen glukokortikoidivaikutus keuhkoihin. Glukokortikoideja käytetään yleisesti tulehduksen hillitsemiseen kroonisissa tulehdussairauksissa, kuten keuhkohtaumataudissa. Ne sitoutuvat sytoplasman glukokortikoidireseptoreihin, mikä johtaa tulehdusta estäviä proteiineja koodaavien geenien transkription lisääntymiseen.

Formoteroli

Formoteroli on selektiivinen beeta2-adrenerginen agonisti, joka relaxoi reversiibeliä hengitysteiden ahtaumaa sairastavien potilaiden keuhkoputkien sileää lihasta. Keuhkoputkia laajentava vaikutus alkaa nopeasti, 1-3 minuutin kuluessa inhalaation ottamisesta, ja vaikutus kestää 12 tuntia kerta-annoksen ottamisen jälkeen.

Glykopyrroonium

Glykopyrroonium on voimakkaasti sitoutuva, pitkävaikutteinen muskariinireseptoriantagonisti (antikolinergi), jota käytetään inhalaationa keuhkohtaumataudin bronkodilatoivaan hoitoon. Glykopyrroonium vaikuttaa estämällä asetyylikoliinin keuhkoputkia supistavan vaikutuksen hengitysteiden sileiden lihasten soluissa laajentaen näin hengitysteitä. Glykopyrrooniumbromidi on voimakkaasti sitoutuva muskariinireseptorin antagonisti, jonka selektiivisyys ihmisen M3-reseptoreihin on tutkimusten mukaan yli 4-kertainen ihmisen M2-reseptoreihin verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

Keuhkohtaumataudin kliinisen kehitysohjelman faasin III tutkimukseen kuului kaksi 52 viikon aktiivikontrolloitua tutkimusta. TRILOGY-tutkimuksessa Trimbow-valmistetta verrattiin kiinteään yhdistelmähoitoon, jossa annettiin beklometasonidipropionaattia ja formoterolia 100/6 mikrogrammaa kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (1 368 satunnaistettua potilasta). TRINITY-tutkimuksessa Trimbow-valmistetta verrattiin tiotropium 18 mikrogrammaa -inhalaatiojauheeseen, kova kapseli, jota annettiin yksi inhalaatio kerran vuorokaudessa. Lisäksi vaikutuksia verrattiin kolmen lääkkeen vapaaseen yhdistelmään, johon sisältyi beklometasonidipropionaatti-formoteroli 100/6 mikrogrammaa -yhdistelmähoito, jota annettiin kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa, sekä tiotropium 18 mikrogrammaa -injektiojauhe, kova kapseli, jota annettiin yksi inhalaatio kerran vuorokaudessa (2 691 satunnaistettua potilasta). Molempiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli kliinisesti diagnosoitu keuhkohtaumatauti, johon liittyi vaikea tai hyvin vaikea ilmanvirtauksen rajoittuminen (FEV_1 alle 50 % viitearvosta), sekä oireita, joiden arvioitu COPD Assessment Test (CAT) -pistemäärä oli vähintään 10, ja vähintään yksi keuhkohtaumataudin pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana. Näihin kahteen tutkimukseen osallistujista noin 20 % käytti AeroChamber Plus -tilajatketta. Lisäksi Trimbow-valmisteen kliinisen tehon ja turvallisuuden tueksi tehtiin kaksi faasin IIIb tutkimusta. TRISTAR oli 26 viikon avoin aktiivikontrolloitu tutkimus, jossa Trimbow-valmistetta verrattiin vapaaseen yhdistelmään, jossa kiinteäannoksista flutikasoni/vilanteroli 92/22 mikrogrammaa -inhalaatiojauhetta annettiin yksi inhalaatio kerran vuorokaudessa ja tiotropium 18 mikrogrammaa -inhalaatiojauhetta (kova kapseli) yksi inhalaatio kerran vuorokaudessa (1 157 satunnaistettua potilasta). TRIBUTE oli 52 viikon aktiivikontrolloitu tutkimus, jossa Trimbow-valmistetta verrattiin kiinteäannoksiseen indakateroli/glykopyrronium 85/43 mikrogrammaa -inhalaatiojauheeseen (kova kapseli), jota annettiin yksi inhalaatio kerran vuorokaudessa (1 532 satunnaistettua potilasta). Molemmissa tutkimuksissa käytettiin samankaltaista keuhkohtaumatautia sairastavaa potilaspopulaatiota kuin TRILOGY- ja TRINITY-tutkimuksissa.

Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden väheneminen

Kiinteäannoksiseen beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmään verrattuna Trimbow-hoito vähensi keskivaikeiden/vaikeiden pahenemisvaiheiden määrää 52 viikon aikana 23 %:lla (0,41 vs. 0,53 tapahtumaa per potilas/vuosi; $p = 0,005$). Tiotropiumiin verrattuna Trimbow-hoito vähensi keskivaikeiden/vaikeiden pahenemisvaiheiden määrää 52 viikon aikana 20 %:lla (0,46 vs. 0,57 tapahtumaa per potilas/vuosi; $p = 0,003$). Kiinteäannoksiseen indakateroli-glykopyrroniumyhdistelmähoitoon verrattuna Trimbow-hoito vähensi keskivaikeiden/vaikeiden pahenemisvaiheiden määrää 52 viikon aikana 15 %:lla (0,50 vs. 0,59 tapahtumaa per potilas/vuosi; $p = 0,043$). Tiotropiumiin verrattuna Trimbow vähensi myös vaikeiden pahenemisvaiheiden määrää (t.s. keskivaikeita pahenemisjaksoja ei laskettu mukaan) 32 %:lla (0,067 vs. 0,098 tapahtumaa per potilas/vuosi; $p = 0,017$). Eroja ei havaittu verrattaessa Trimbow-valmistetta kolmen lääkkeen vapaaseen yhdistelmään, joka koostui kiinteäannoksisesta beklometasonidipropionaatti-formoteroliyhdistelmähoidosta ja tiotropiumista (keskivaikeiden/vaikeiden pahenemisvaiheiden lukumäärät: 0,46 vs. 0,45 tapahtumaa per potilas/vuosi). Lisäksi, kun Trimbow-valmistetta verrattiin sekä kiinteäannoksiseen beklometasonidipropionaatti-formoteroli-yhdistelmähoitoon että tiotropiumiin, Trimbow pidensi merkittävästi aikaa ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen (riskitiheyksien suhde [hazard ratio] 0,80 ja vastaavasti 0,84; $p = 0,020$ ja vastaavasti 0,015). Eroja ei havaittu Trimbow-valmisteen ja kiinteäannoksisesta beklometasonidipropionaatti-formoteroliyhdistelmähoidosta ja tiotropiumista koostuvan kolmen lääkkeen vapaan yhdistelmän välillä (riskitiheyksien suhde 1,06).

Vaikutukset keuhkojen toimintaan

Annosta edeltävä FEV_1

Kiinteäannoksiseen beklometasonidipropionaatti-formoteroliyhdistelmähoitoon verrattuna Trimbow-hoito paransi ennen annosta mitattua FEV_1 -arvoa 81 ml:lla 26 hoitoviikon jälkeen ja 63 ml:lla 52 hoitoviikon jälkeen. Tiotropiumiin verrattuna Trimbow-hoito paransi ennen annosta mitattua FEV_1 -arvoa 51 ml:lla 26 hoitoviikon jälkeen ja 61 ml:lla 52 hoitoviikon jälkeen. Nämä parantumiset olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,001$). Kiinteäannoksiseen indakateroli-glykopyrroniumyhdistelmähoitoon verrattuna Trimbow-hoito paransi ennen annosta mitattua

keskimääräistä FEV₁-arvoa 22 ml:lla 52 viikkoa kestäneen hoitovaiheen aikana (p = 0,018). Samankaltaisia parantumisia todettiin viikoilla 26 ja 52, mutta ne eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Eroja ei havaittu verrattaessa Trimbow-valmistetta ja kolmen lääkkeen vapaata yhdistelmää, joka koostui kiinteäannoksista beklometasonidipropionaatti-formoteroliyhdistelmähoitosta ja tiotropiumista (3 ml:n ero ennen annosta mitatussa FEV₁ -arvossa 52 hoitoviikon jälkeen).

2 tuntia annoksen jälkeen mitattu FEV₁

Kiinteäannoksiseen beklometasonidipropionaatti-formoteroli-yhdistelmähoitoon verrattuna Trimbow-hoito paransi 2 tuntia annoksen jälkeen mitattua FEV₁-arvoa merkitsevästi 117 ml:lla 26 hoitoviikon jälkeen ja 103 ml:lla 52 hoitoviikon jälkeen (p < 0,001). Tämä päätetapahtuma mitattiin vain TRILOGY-tutkimuksessa.

Sisäänhengityskapasiteetti (Inspiratory Capacity, IC)

Tiotropiumiin verrattuna Trimbow-hoito paransi IC-arvoa merkitsevästi 39 ml:lla (p = 0,025) 26 hoitoviikon jälkeen ja 60 ml:lla (p = 0,001) 52 hoitoviikon jälkeen. Samanlaisia vaikutuksia havaittiin kun Trimbow-valmistetta verrattiin kolmen lääkkeen vapaaseen yhdistelmään. Tätä päätetapahtumaa mitattiin vain TRINITY-tutkimuksessa.

Vaikutus oireisiin

Trimbow-valmiste lievitti hengenahdistusta tilastollisesti merkitsevästi dyspnea-indeksillä (Transition Dyspnoea Index, TDI, fokaalinen pistemäärä) mitattuna 26 hoitoviikon jälkeen verrattuna lähtötilanteeseen (1,71 yksiköllä; p < 0,001), mutta korjattu keskimääräinen ero kiinteäannoksiseen beklometasonidipropionaatti-formoteroliyhdistelmähoitoon verrattuna ei ollut tilastollisesti merkitsevä (0,21 yksikköä; p = 0,160). Potilasvasteanalyysissä osoitettiin, että huomattavasti suuremmalla osuudella potilaista esiintyi kliinisesti merkittävää paranemista (fokaalinen pistemäärä vähintään 1) 26 viikon Trimbow-hoidon jälkeen kuin kiinteäannoksisen beklometasonidipropionaatti-formoterolihoitoon jälkeen (57,4 % vs. 51,8 %; p = 0,027). TDI-pistemäärää mitattiin vain TRILOGY-tutkimuksessa.

Trimbow oli myös elämänlaadun paranemisen suhteen tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin kiinteäannoksinen beklometasonidipropionaatti-formoteroliyhdistelmähoito, tiotropium tai kiinteäannoksinen indakateroli-glykopyrrooniumyhdistelmähoito (Saint George Respiratory Questionnaire -kyselyn (SGRQ) kokonaispistemäärällä mitattuna). Eroja ei havaittu verrattaessa Trimbow-valmistetta ja kolmen lääkkeen vapaata yhdistelmää, joka koostui kiinteäannoksista flutikasoni-vilanteroliyhdistelmähoitosta ja tiotropiumista. Potilasvasteanalyysi osoitti, että merkitsevästi suuremmalla prosentiosuudella potilaista esiintyi kliinisesti merkittävää paranemista (vähenemä vs. lähtötilanne vähintään 4) 26 ja 52 viikon Trimbow-hoidon jälkeen kuin kiinteäannoksisen beklometasonidipropionaatti-formoteroli-yhdistelmähoitoon ja tiotropiumhoitoon jälkeen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Trimbow-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien keuhkohtaumataudin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Trimbow-valmisteen osalta

Beklometasonidipropionaatin, formoterolin ja glykopyrrooniumin systeemistä altistusta tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla suoritettuna farmakokineettisessä tutkimuksessa. Tutkimuksessa verrattiin tietoja, jotka oli saatu Trimbow-kerta-annoshoidosta (4 inhalaatiota, joista kustakin saatiin 100/6/25 mikrogrammaa, ei-kaupallinen formulaatio, joka sisälsi kaksinkertaisesti glykopyrrooniumia hyväksytyyn vahvuuteen nähden) tai kerta-annoshoidosta vapaalla yhdistelmällä, joka koostui beklometasonidipropionaatin ja formoterolin kombinaatiosta (4 inhalaatiota, joissa kussakin oli 100/6 mikrogrammaa) sekä glykopyrrooniumista (4 inhalaatiota, joista kustakin saatiin 25 mikrogrammaa). Beklometasonidipropionaatin aktiivisen päämetaboliitin

(beklometasoni-17-monopropionaatti) ja formoterolin huippupitoisuus plasmassa ja systeeminen altistus olivat samanlaiset kiinteäannoksisen ja vapaan yhdistelmän annon jälkeen. Glykopyrrooniumilla huippupitoisuus plasmassa oli samanlainen kiinteäannoksisen ja vapaan yhdistelmän annon jälkeen kun taas systeeminen altistus oli hieman suurempi Trimbrow-valmisteen annon jälkeen kuin vapaan yhdistelmän annon jälkeen. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin myös mahdollista farmakokineettistä yhteisvaikutusta Trimbrow-valmisteen vaikuttavien aineiden välillä vertaamalla farmakokineettisiä tietoja, jotka oli saatu vapaan yhdistelmähoidon mukaisen kerta-annoksen ja yksittäisten ainesosien (beklometasonidipropionaatti/formoteroli tai glykopyrroonium) mukaisen kerta-annoksen jälkeen. Farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista ei saatu selvää näyttöä, vaikkakin vapaassa yhdistelmähoidossa formoteroli- ja glykopyrrooniumarvot olivat hetkellisesti hieman korkeammat välittömästi annon jälkeen verrattuna yksittäisiin ainesosiin. On huomioitava, että farmakokineettisissä tutkimuksissa käytetty pelkkää glykopyrrooniumia paineistetussa annossumuttimessa sisältävä valmiste ei ole kaupallisesti saatavissa.

Tutkimusten välisen vertailun perusteella voidaan todeta, että beklometasoni-17-monopropionaatin, formoterolin ja glykopyrrooniumin farmakokinetiikka on samanlaista keuhkohtaumapotilailla ja terveillä vapaaehtoisilla.

Tilajatkeen vaikutus

Trimbrow-valmisteen käyttö AeroChamber Plus -tilajatkeen kanssa keuhkohtaumatautipotilailla paransi beklometasoni-17-monopropionaatin, formoterolin ja glykopyrrooniumin kulkeutumista keuhkoihin (näiden aineiden huippupitoisuus plasmassa lisääntyi 15 %, 58 % ja 60 %). Systeeminen kokonaisaltistus (AUC_{0-t}) väheni hieman beklometasoni-17-monopropionaatilla (37 %) ja formoterolilla (24 %), mutta lisääntyi glykopyrrooniumin osalta (45 %). Ks. myös kohta 4.4.

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutus

Lievä tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut beklometasonidipropionaatin, sen metaboliitin beklometasoni-17-monopropionaatin eikä formoterolin systeemiseen altistukseen (AUC_{0-t}). Glykopyrrooniumilla ei havaittu olevan vaikutusta potilaissa, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus alle 30 ml/min/1,73 m²), havaittiin systeemisen kokonaisaltistuksen nousua enintään 2,5-kertaiseksi johtuen virtsaan erittyneen määrän merkittävästä vähentymisestä (glykopyrrooniumin munuaispuhdistuma pieneni noin 90 %). Farmakokineettista mallia käyttäen tehdyt simulaatiot osoittivat, että silloinkin kun kovariaatteina oli äärimmäisiä arvoja (potilaan paino alle 40 kg ja samanaikaisesti glomerulusten suodatusnopeus alle 27 ml/min/1,73 m²), altistus Trimbrow-valmisteen vaikuttaville aineille pysyy noin 2,5-kertaisena verrattuna altistukseen tyypillisellä potilaalla, jolla on mediaaniset kovariaattiarvot.

Beklometasonidipropionaatin osalta

Beklometasonidipropionaatti on aihiolääke, jonka affiniteetti glukokortikoideja sitoviin reseptoreihin on heikko. Se hydrolysoituu esteraasientsyymien välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi, beklometasoni-17-monopropionaatiksi, jolla on voimakkaampi paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus kuin aihiolääke beklometasonidipropionaatilla.

Imeytyminen, jakautuminen ja biotransformaatio

Inhaloitu beklometasonidipropionaatti imeytyy nopeasti keuhkoista. Ennen imeytymistä se muuntuu useimmissa kudoksissa esiintyvän esteraasientsyymien välityksellä laajasti aktiiviseksi metaboliitiksi, beklometasoni-17-monopropionaatiksi. Aktiivisen metaboliitin systeeminen hyötyosuus on seurausta imeytymisestä keuhkoista (36 %) ja niellyn annoksen imeytymisestä ruoansulatuskanavasta. Niellyn beklometasonidipropionaatin hyötyosuus on kuitenkin merkityksettömän pieni. Presysteemisen beklometasoni-17-monopropionaatiksi muuntumisen seurauksena 41 % annoksesta imeytyy aktiivisena metaboliittina. Systeeminen altistus suurenee inhaloidun annoksen suurenemisen myötä lähes lineaarisesti. Inhalaationa annettuna absoluuttinen hyötyosuus nimellisannoksesta on noin 2 % muuttumattomalle beklometasonidipropionaatille ja 62 % beklometasoni-17-monopropionaatille. Laskimoon annettuna beklometasonidipropionaatille ja sen aktiiviselle metaboliitille on luonteensa suuri puhdistuma plasmasta (beklometasonidipropionaatin puhdistuma 150 l/h ja

aktiivisen metaboliitin puhdistuma 120 l/h), beklometasonidipropionaatin pieni jakautumistilavuus (20 l) vakaassa tilassa ja aktiivisen metaboliitin suurempi jakautumistilavuus (424 l) kudoksiin. Sitoutuminen plasman proteiineihin on kohtalaisen voimakasta.

Eliminaatio

Beklometasonidipropionaatin pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen polaarisisina metaboliitteina ulosteisiin. Beklometasonidipropionaatin ja sen metaboliittien eliminoituminen munuaisten kautta on hyvin vähäistä. Beklometasodiniipropionaatin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 0,5 tuntia ja beklometasoni-17-monopropionaatin 2,7 tuntia.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Beklometasonidipropionaatin farmakokinetiikkaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Koska beklometasonidipropionaatti kuitenkin metaboloituu suolistonesteissä, seerumissa, keuhkoissa ja maksassa esiintyvien esteraasientsyymien välityksellä hyvin nopeasti polaarisemmiksi aineenvaihduntatuotteiksi, beklometasoni-21-monopropionaatiksi, beklometasoni-17-monopropionaatiksi ja beklometasoniksi, maksan vajaatoiminnalla ei odoteta olevan beklometasonidipropionaatin farmakokinetiikkaa ja turvallisuusprofiilia muuttavia vaikutuksia.

Formoterolin osalta

Imeytyminen ja jakautuminen

Inhalaationa otettu formoteroli imeytyy sekä keuhkoista että ruoansulatuskanavasta. Inhalaationa annosmuuttimella otetun annoksen jälkeen niellyn lääkkeen osuus on 60–90 %. Vähintään 65 % niellystä osuudesta imeytyy ruoansulatuskanavasta. Muuttumattoman vaikuttavan aineen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5-1 tuntia suun kautta annon jälkeen. Formoterolista sitoutuu plasman proteiineihin 61–64 %, josta 34 % sitoutuu albumiiniin. Sitoutuminen ei saturoitunut hoitoannoksista saatavien pitoisuuksien yhteydessä. Suun kautta annettuna eliminaation puoliintumisaikaksi on määritelty 2–3 tuntia. Formoterolin imeytyminen on lineaarista, kun inhalaationa otettu formoteroliannos on 12-96 mikrogrammaa.

Biotransformaatio

Formoteroli metaboloituu laajasti, ja tärkein metaboliareitti on suora konjugoituminen fenolihydroksyyliiryhmän avulla. Glukuronidihappokonjugaatti on inaktiivinen. Toinen tärkeä metaboliareitti on O-demetylaatio, jota seuraa fenoli-2'-hydroksyyliiryhmän konjugoituminen. Sytokromi P450:n isoentsyymit CYP2D6, CYP2C19 ja CYP2C9 osallistuvat formoterolin O-demetylaatioon. Maksa vaikuttaa olevan pääasiallinen metaboliareitti. Formoteroli ei estä CYP450-entsyymejä hoidon kannalta merkityksellisillä pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Jauheinhalaattorista inhaloidun formoterolikerta-annoksen jälkeen kumulatiivinen erittyminen virtsaan suureni lineaarisesti annoksilla 12–96 mikrogrammaa. Keskimäärin formoteroliannoksesta erittyi muuttumattomana 8 % ja kokonaisuudessaan 25 %. Plasmassa esiintyvien pitoisuuksien mittaukset osoittivat, että 12 terveen vapaaehtoisen otettua inhalaationa 120 mikrogramman kerta-annoksen, keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli 10 tuntia. Virtsaan erittyneestä muuttumattomasta vaikuttavasta aineesta noin 40 % oli (R,R)-enantiomeeria ja noin 60 % (S,S)-enantiomeeria. Näiden kahden enantiomeerin suhteellinen osuus pysyi muuttumattomana tutkitulla annosalueella eikä toisen enantiomeerin suuremmasta suhteellisesta kumuloitumisesta toistuvan annon jälkeen ollut näyttöä. Kun valmistetta annettiin terveille vapaaehtoisille suun kautta (40-80 mikrogrammaa), annoksesta 6-10 % havaittiin virtsassa muuttumattomana aineena, ja enintään 8 % annoksesta havaittiin glukuronidimuodossa. Yhteensä 67 % suun kautta annetusta formoteroliannoksesta erittyy virtsaan (pääasiassa metaboliitteina) ja loput ulosteisiin. Formoterolin munuaispuhdistuma on 150 ml/min.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Formoterolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Formoteroli eliminoituu kuitenkin pääasiassa maksametabolian kautta, joten vaikea-asteista maksakirroosia sairastavien potilaiden altistuksen oletetaan olevan suurempi.

Glykopyrrooniumin osalta

Imeytyminen ja jakautuminen

Glykopyrrooniumilla on kvaternaarinen ammoniumrakenne, mikä rajoittaa sen kulkua biologisten kalvojen läpi ja saa aikaan hitaan, vaihtelevan ja epätäydellisen imeytymisen maha-suolikanavasta. Inhalaation jälkeen glykopyrrooniumin hyötyosuus keuhkoissa oli 10,5 % (kun samaan aikaan nieltiin aktiivihiihtä) ja absoluuttinen hyötyosuus 12,8 % (ilman aktiivihiihtä), mikä vahvistaa niukan imeytymisen maha-suolikanavasta ja osoittaa, että yli 80 % glykopyrrooniumin systeemisestä altistuksesta aiheutui imeytymisestä keuhkoista. Kun keuhkohtaumatautipotilaat inhaloivat glykopyrrooniumia paineistetulla annossumuttimella toistuvasti kahdesti vuorokaudessa annosten suuruuden ollessa 12,5–50 mikrogrammaa, glykopyrrooniumin farmakokinetiikka oli lineaarinen ja siinä havaittiin vain vähän systeemistä kumuloitumista vakaassa tilassa (keskimääräinen kumulaatiosuhde 2,2–2,5).

Inhaloidun glykopyrrooniumin näennäinen jakautumistilavuus (V_z) suureni verrattuna laskimoon annettuun (i.v.) infuusioon (6420 l vs. 323 l), mikä kuvastaa hitaampaa eliminaatiota inhalaation jälkeen.

Biotransformaatio

Glykopyrrooniumin metaboliareitti *in vitro* (ihmisten, koirien, rottien, hiirten ja kanien maksan mikrosomit ja hepatosyytit) oli samanlainen eri lajeilla, ja pääasiallinen metabolinen reaktio oli fenyyl- tai syklopentyylirenkaiden hydroksylaatio. Tutkimuksissa havaittiin, että CYP2D6 oli ainoa glykopyrrooniumin metaboliasta vastannut entsyymi.

Eliminaatio

Glykopyrrooniumin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika terveillä vapaaehtoisilla oli noin 6 tuntia laskimonsisäisen injektion jälkeen, kun keuhkohtaumatautipotilailla se oli 5–12 tuntia vakaassa tilassa. Sen jälkeen, kun glykopyrrooniumin kerta-annos oli annettu laskimoon injektiona, 40 % annoksesta erittyi virtsaan 24 tunnin aikana. Keuhkohtaumatautipotilailla, jotka saivat inhaloitavaa kortikosteroidia toistuvasti kahdesti vuorokaudessa, virtsaan erittyneen annoksen osuus oli 13,0–14,5 % vakaassa tilassa. Keskimääräinen puhdistuma munuaisissa oli kaikilla testatuilla annoksilla samanlainen sekä kerta-annoksena otetun että toistuvan inhalaation jälkeen (281–396 ml/min).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Farmakologinen turvallisuus

Inhalaatiotutkimuksessa, joka tehtiin koirilla telemetrian avulla, Trimbow-valmisteen akuuttien vaikutusten pääasiallinen kohde-elinjärjestelmä oli sydän ja verisuonisto (sydämensykkeen nousu, verenpaineen lasku, EKG:n muutokset suuremmilla annoksilla); nämä vaikutukset liittyvät luultavasti pääasiassa formoterolin beeta2-adrenergiseen aktiivisuuteen ja glykopyrrooniumin antimuskariiniseen aktiivisuuteen. Kolmen lääkeaineen yhdistelmähoidon yliadditiivisista vaikutuksista ei saatu näyttöä verrattaessa lääkkeen yksittäisiin aineosiin.

Toistuvan annoksen toksisuus

Enintään 13 viikkoa kestäneissä toistuvan annoksen inhalaatiotutkimuksissa, jotka tehtiin Trimbow-valmistetta käyttäen rotilla ja koirilla, pääasialliset havaitut muutokset olivat immuunijärjestelmään kohdistuneet vaikutukset (luultavasti johtuen beklometasonidipropionaatin ja sen vaikuttavan metaboliitin eli beklometasoni-17-monopropionaatin systeemistä kortikosteroidivaikutuksista) ja sydämeen ja verisuonistoon kohdistuneet vaikutukset (luultavasti liittyen formoterolin beeta2-adrenergiseen ja glykopyrrooniumin antimuskariiniseen aktiivisuuteen). Kolmen lääkeaineen yhdistelmähoidon toksikologinen profiili muistutti yksittäisten vaikuttavien aineosien profiilia, eikä siinä havaittu toksisuuden merkittävää nousua tai odottamattomia löydöksiä.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Beklometasonidipropionaatista/beklometasoni-17-monopropionaatista johtuvana pidettiin rotilla havaittua lisääntymistoksisuutta, kuten esimerkiksi hedelmöitymislukujen, hedelmällisyysindeksin ja varhaisen alkionkehityksen muuttujien (alkioiden menettäminen) heikkenemistä, luutumisen viivästyistä ja sisäelinmuutosten lisääntymistä; sen sijaan tokolyttisiä ja antimuskariinisia vaikutuksia, joiden ajateltiin johtuvan formoterolin beeta2-adrenergisestä ja glykopyrrooniumin antimuskariinisesta aktiivisuudesta, havaittiin tiineillä rotilla tiineyden myöhäisessä vaiheessa ja/tai varhaisessa laktaatiovaiheessa; nämä johtivat poikasten menettämiseen.

Genotoksisuus

Trimbow-valmisteeseen genotoksisuutta ei ole selvitetty, mutta yksittäisillä vaikuttavilla aineilla ei havaittu perinteisissä tutkimuksissa genotoksisia vaikutuksia.

Karsinogeenisuus

Trimbow-valmisteella ei ole suoritettu karsinogeenisuustutkimuksia. Rotilla tehdyssä inhalaation karsinogeenisuutta selvittäneessä 104 viikon tutkimuksessa ja transgeenisillä Tg.rasH2-hiirillä tehdyssä oraalisen annon karsinogeenisuutta selvittävässä 26 viikon tutkimuksessa glykopyrrooniumbromidilla ei kuitenkaan ilmennyt karsinogeenisiä vaikutuksia. Myöskään rotilla tehdyistä beklometasonidipropionaatin ja formoterolifumaraatin vaikutusta selvittäneistä pitkäkestoisista tutkimuksista julkaistujen tietojen perusteella kliinisesti merkittäviä karsinogeenisiä vaikutuksia ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön
Kloorivetyhappo
Norfluraani (ponneaine)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

60 painalluksen painepakkaus: 21 kuukautta.

Valmisteeseen käytön aikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 2 kuukautta 25 °C:n lämpötilassa. Kun lääkevalmiste on toimitettu apteekista, sitä voidaan säilyttää enintään 2 kuukautta enintään 25 °C:n lämpötilassa. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

120 ja 180 painalluksen painepakkaus: 22 kuukautta.

Valmisteeseen käytön aikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 4 kuukautta 25 °C:n lämpötilassa. Kun lääkevalmiste on toimitettu apteekista, sitä voidaan säilyttää enintään 4 kuukautta 25 °C:n lämpötilassa. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Ennen toimittamista apteekista:
Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.
Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille.
Painepakkausta ei saa puhkaista.

Käytönaikaiset säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Painepakkaus (päälystettyä alumiinia), joka on varustettu annosventtiilillä. Paineistettu pakkaus on sijoitettu polypropeenista valmistettuun inhalaattoriin, johon kuuluu myös suukappale ja annoslaskuri (60 tai 120 painallusta/painepakkaus) tai annososoitin (180 painallusta/painepakkaus), ja mukana toimitetaan propeenista valmistettu suukappaleen suojus.

Pakkauskoot: yksittäispakkaukset, jonka koko on 60, 120 tai 180 annosta ja 2 tai 3 pakkauksen kerrannaispakkaukset, joissa kunkin pakkauksen koko on 120 annosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Apteekkihenkilökunnalle:

Merkitse pakkaukseen päivämäärä, jolloin valmiste on toimitettu potilaalle.

Käyttöohjeet

Inhalaattorin valmistelu käyttöä varten

Ennen kuin inhalaattoria käytetään ensimmäistä kertaa, potilaan on tarkistettava, että se toimii kunnolla (valmistelu). Tämä tapahtuu painamalla inhalaattoria yhden kerran, jolloin ilmaan vapautuu yksi sumuteannos. Ennen kuin 60, 120 tai 180 painalluksen painepakkauksia painetaan, laskurin/osoittimen lukeman pitää olla vastaavasti 61, 121 tai 180. Valmistelun jälkeen lukeman pitää olla 60, 120 tai 180.

Inhalaattorin käyttö

Potilaan on seistävä tai istuttava pystysuorassa asennossa inhaloidessaan lääkettä inhalaattorista. Seuraavia vaiheita on noudatettava. TÄRKEÄÄ: vaiheita 2-5 ei pidä tehdä liian nopeasti.

1. Suukappaleen suojus poistetaan ja tarkastetaan, että suukappale on puhdas eikä siinä ole pölyä, likaa tai muita vierasaineita.
2. Hengitetään ulos mahdollisimman hitaasti ja syvään, jolloin keuhkot tyhjenevät.
3. Inhalaattoria pidetään pystysuorassa runko-osa ylöspäin, ja suukappale asetetaan hampaiden väliin kuitenkin purematta sitä. Huulet asetetaan suukappaleen ympärille ja kieli jää litteänä suukappaleen alle.
4. Samalla hengitetään sisään hitaasti ja syvään suun kautta, kunnes keuhkot ovat täyttyneet ilmalla (tämä kestää yleensä noin 4-5 sekuntia). Välittömästi sisäänhengityksen alettua painetaan annostelijan yläosassa näkyvää painepakkausta napakasti alaspäin, jolloin vapautuu yksi annos.
5. Sen jälkeen pidetään henkeä niin kauan kuin se tuntuu mukavalta, otetaan inhalaattori suusta ja hengitetään hitaasti ulos. Inhalaattorin kautta ei saa hengittää ulos.
6. Tarkistetaan annoslaskurista tai annososoittimesta, että sen lukema on muuttunut painalluksen myötä asiaankuuluvasti.

Jos tarvitaan toinen annos, inhalaattoria pidetään pystysuorassa noin 30 sekunnin ajan ja toistetaan sitten vaiheet 2-6.

Jos joko inhalaattorista tai suupielistä tulee ”sumua” inhalaation jälkeen, lääkkeenottovaiheet pitää toistaa vaiheesta 2 alkaen.

Käytön jälkeen inhalaattori pitää sulkea asettamalla suukappaleen suojuksen takaisin paikoilleen, ja annoslaskuri tai annososoitin pitää tarkistaa.

Inhalaation jälkeen suu on huuhdeltava tai kurlattava vedellä nielemättä sitä tai on harjattava hampaat (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Milloin on hankittava uusi inhalaattori

Potilasta on neuvottava hankkimaan uusi inhalaattori, kun annoslaskurissa tai -osoittimessa näkyy lukema 20. Inhalaattorin käyttö on lopetettava, kun laskurin tai osoittimen lukema on 0, koska laitteessa jäljellä olevissa sumuteannoksissa ei välttämättä ole täyden annoksen verran lääkettä.

Lisäohjeita erityisille potilasryhmille

Jos potilaan kädet ovat heikot, hänen saattaa olla helpompi pitää annostelijaa kaksin käsin. Tällöin etusormet asetetaan painepakkauksen päälle ja molemmat peukalot inhalaattorin pohjan alle.

Potilaat, joilla on vaikeuksia ajoittaa annoksen vapauttamista ja sisäänhengitystä, voivat käyttää AeroChamber Plus -tilajatketta. Tilajatkeen on oltava puhdistettu sen pakkausselosteessa olevien ohjeiden mukaisesti. Lääkärin tai apteekkihenkilökunnan on neuvottava potilaalle inhalaattorin ja tilajatkeen oikea käyttötapa ja puhdistaminen, ja potilaan lääkkeenottotekniikka on tarkistettava, jotta varmistetaan inhaloitavan lääkkeen optimaalinen pääsy keuhkoihin. AeroChamber Plus -tilajatketta käyttävillä potilailla tämä saavutetaan yhtäjaksoisella hitaalla ja syvällä hengityksellä, pitämättä taukoa annoksen vapauttamisen ja sisäänhengityksen välillä. Vaikuttavan aineen annoksen saamiseksi potilaat voivat vaihtoehtoisesti hengittää sisään ja ulos (suun kautta) painalluksen jälkeen, kuten tilajatkeen pakkausselosteessa neuvotaan. Ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2.

Puhdistaminen

Inhalaattori puhdistetaan säännöllisesti poistamalla suukappaleen suojuksen ja pyyhkimällä suukappaleen ulko- ja sisäpuoli kuivalla liinalla. Painepakkausta ei saa poistaa annostelijasta eikä suukappaleen puhdistamiseen saa käyttää vettä eikä muita nesteitä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1208/001
EU/1/17/1208/002
EU/1/17/1208/003
EU/1/17/1208/004
EU/1/17/1208/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. heinäkuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{PP kuukausi VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu> ja {kansallisen viranomaisen (hyperlinkki)} verkkosivulla.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Itävalta

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluttua myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (VAIN YKSITTÄISPAKKAUKSET JA KERRANNAISPAKKAUS: sisältää Blue Boxin)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trimbow 87/5/9 mikrogrammaa inhalaatiosumute, liuos

beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi vapautunut annos sisältää 87 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 9 mikrogrammaa glykopyrroniumia.

Yksi mitattu annos (venttiilistä lähtevä annos) sisältää 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 10 mikrogrammaa glykopyrroniumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: vedetön etanoli, kloorivetyhappo; punneaine: norfluraani.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiosumute, liuos.

1 painepakkaus, joka sisältää **60 annosta**.

1 painepakkaus, joka sisältää **120 annosta**.

Kerrannaispakkaus: **240 annosta** (2 painepakkausta, joista kukin sisältää **120 annosta**).

Kerrannaispakkaus: **360 annosta** (3 painepakkausta, joista kukin sisältää **120 annosta**).

1 painepakkaus, joka sisältää **180 annosta**.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

60 annoksen painepakkaus:

Apteekista toimittamisen jälkeen:

Säilytä 25 °C:n lämpötilassa enintään 2 kuukauden ajan.

120 ja 180 annoksen painepakkaus:

Apteekista toimittamisen jälkeen:

Säilytä 25 °C:n lämpötilassa enintään 4 kuukauden ajan.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ennen toimittamista apteekista:

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille.

Painepakkausta ei saa puhkaista.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kerrannaispakkauksen ulkopakkaus

Merkitse apteekista toimittamisen päivämäärä myös jokaiseen yksittäiseen pakkaukseen.

Toimituspäivämäärä

pp/kk/vvvv

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1208/001

EU/1/17/1208/002

EU/1/17/1208/003

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Trimbow 87/5/9 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksillöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSEN SISÄLLÄ OLEVA VÄLIKOTELO (VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET: ei sisällä Blue Boxia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trimbow 87/5/9 mikrogrammaa inhalaatiosumute, liuos

beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi vapautunut annos sisältää 87 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 9 mikrogrammaa glykopyrroniumia.

Yksi mitattu annos (venttiilistä lähtevä annos) sisältää 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 10 mikrogrammaa glykopyrroniumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: vedetön etanoli, kloorivetyhappo; ponneaine: norfluraani.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiosumute, liuos.

1 painepakkaus, joka sisältää **120 annosta**.

Osa kerrannaispakkausta, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Inhalaatioon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Apteekista toimittamisen jälkeen:

Säilytä 25 °C:n lämpötilassa enintään 4 kuukauden ajan.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**Ennen toimittamista apteekista:**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille.

Painepakkausta ei saa puhkaista.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**Toimituspäivämäärä:**

pp/kk/vvvv

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1208/004

EU/1/17/1208/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Trimbow 87/5/9 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ALUMIINIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Trimbow 87/5/9 mikrogrammaa
inhalaatiosumute

beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Inhalaatioon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

60 annosta
120 annosta
180 annosta

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MUOVINEN ANNOSTELIJA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Trimbow 87/5/9 mikrog

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Trimbow 87 mikrogrammaa/5 mikrogrammaa/9 mikrogrammaa inhalaatiosumute, liuos
beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraattidihydraatti/glykopyrroonium
(*beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium*)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Trimbow on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Trimbow-valmistetta
3. Miten Trimbow-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trimbow-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Trimbow on ja mihin sitä käytetään

Trimbow on hengittämistä helpottava lääke, joka sisältää kolmea vaikuttavaa ainetta:

- beklometasonidipropionaattia,
- formoterolifumaraattidihydraattia ja
- glykopyrrooniumia.

Beklometasonidipropionaatti kuuluu kortikosteroideiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Ne vaikuttavat vähentämällä keuhkojen turvotusta ja ärsytystä.

Formoteroli ja glykopyrroonium ovat pitkävaikutteisiksi keuhkoputkia laajentaviksi aineiksi kutsuttuja lääkkeitä. Ne vaikuttavat eri tavoin rentouttaen hengitysteiden lihaksia, auttaen avaamaan hengitysteitä enemmän ja helpottaen siten hengittämistä.

Säännöllinen hoito, jossa käytetään näitä kolmea vaikuttavaa ainetta, auttaa helpottamaan ja ehkäisemään erilaisia oireita, kuten hengenahdistusta, hengityksen vinkumista ja yskää, keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavilla aikuispotilailla. Trimbow voi vähentää keuhkohtaumataudin oireiden pahenemisvaiheita (äkillisiä aktivoitumisvaiheita). Keuhkohtaumatauti on vakava hengitysteiden pitkäaikaissairaus, jossa hengitystiet tukkeutuvat ja keuhkoissa olevat rakkulat vaurioituvat, mikä johtaa hengittämisen vaikeutumiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Trimbow-valmistetta

Älä käytä Trimbow-valmistetta:

Jos olet allerginen beklometasonidipropionaatille, formoterolifumaraattidihydraatille tai glykopyrrooniumille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet:

Trimbow-valmistetta käytetään keuhkoastumataudin ylläpitohoitoon. Tätä lääkettä ei saa käyttää äkillisen hengenahdistus- tai hengityksen vinkumiskohtauksen hoitoon.

Jos hengityksesi vaikeutuu:

Jos sinulla ilmenee pahenevaa hengenahdistusta tai hengityksen vinkumista (hengityksen yhteydessä viheltävää ääntä) heti lääkkeen inhaloinnin jälkeen, lopeta Trimbow-inhalaattorin käyttäminen ja käytä heti nopeavaikutteista kohtauslääkettä sisältävää inhalaattoriasi. Ota yhteys lääkäriin välittömästi. Lääkäri arvioi oireesi ja tarvittaessa päättää muuttaa hoitoasi. Ks. myös kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Jos keuhkoastumatautisi pahenee:

Jos oireesi pahenevat tai jos niitä on vaikea saada hallintaan (esim. käytät erillistä kohtauslääkettä sisältävää inhalaattoria entistä useammin) tai jos kohtauslääkettä sisältävä inhalaattori ei lievitä oireitasi, hakeudu heti lääkäriin. Keuhkoastumatautisi saattaa olla pahenemassa ja lääkärin on ehkä määrättävä sinulle jotakin muuta lääkettä.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Trimbow-valmistetta:

- jos sinulla on sydänvaivoja, kuten angina pectoris (sydänkipua, rintakipua), sinulla on äskettäin ollut sydäninfarkti, sydämen vajaatoimintaa, sydämen verisuonten ahtauma (sepelvaltimotauti), sydämen läppien sairaus tai muu sydämen poikkeavuus tai jos sairastat hypertrofis-obstruktiivista kardiomyopatiaa (tila, jossa esiintyy sydänlihaksen poikkeavuuksia).
- jos sinulla on sydämen rytmihäiriöitä (sydämenlyöntisi ovat epäsäännölliset), sydämen lyöntitiheys on nopea tai sinulla on sydämentykytystä tai sinulle on kerrottu, että sydänkäyräsi (EKG) on poikkeava.
- jos sinulla on valtimoiden ahtauma (tunnetaan myös nimellä arterioskleroosi), jos sinulla on korkea verenpaine tai jos sinulla on aneurysma (valtimonseinämän poikkeava pullistuma).
- jos sinulla on yliaktiivinen kilpirauhanen.
- jos veresi kaliumarvot ovat matalat (hypokalemia). Trimbow-valmisteen ja joidenkin muiden keuhkoastumatautilääkkeiden, esimerkiksi diureettien (nesteenpoistolääkkeiden) (lääkkeitä, joilla poistetaan nestettä elimistöstä, käytetään sydäntaudin tai korkean verenpaineen hoitoon) yhdistelmä voi aiheuttaa veren kaliumarvon jyrkän laskun. Sen vuoksi lääkäri haluaa ehkä tarkistaa veresi kaliumarvot aika ajoin.
- jos sinulla on jokin maksa- tai munuaissairaus.
- jos sinulla on diabetes. Suuret formoteroliannokset voivat suurentaa verensokeriarvojasi ja sinulle on ehkä tehtävä ylimääräisiä verikokeita verensokeriarvojen tarkistamiseksi, kun aloitat tämän lääkkeen käytön, sekä aika ajoin hoidon aikana.
- jos sinulla on lisämunuaisen kasvain (feokromosytooma).
- jos sinulle suunnitellaan nukutusaineen antoa. Nukutusaineen tyypistä riippuen sinun voi olla syytä lopettaa Trimbow-valmisteen käyttö vähintään 12 tuntia ennen nukutusta.
- jos parhaillaan saat tai olet aiemmin saanut hoitoa tuberkuloosiin tai jos sinulla on alahengitysteiden infektio.

- jos sinulla on ahdaskulmaglaukooma-niminen silmäsairaus.
- jos sinulla on virtsaamisvaikeuksia.
- jos sinulla on suun tai nielun tulehdus.

Jos jokin edellä mainitusta koskee sinua, kerro siitä lääkärille ennen kuin käytät Trimbrow-valmistetta. Jos sinulla on tai on ollut sairauksia tai allergioita, tai jos et ole varma siitä, voitko käyttää Trimbrow-valmistetta, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät inhalaattoria.

Jos käytät jo Trimbrow-valmistetta

Jos käytät jo Trimbrow-valmistetta tai suuria annoksia muita inhaloitavia kortikosteroideja pitkäaikaisesti ja joudut kuormittavaan tilanteeseen (esimerkiksi sairaalahoitoon joutuminen onnettomuuden jälkeen, vakava vamma tai leikkausta edeltävä tilanne), saatat tarvita enemmän tätä lääkettä. Tällöin lääkäri saattaa rasittavan tilanteesi helpottamiseksi suurentaa kortikosteroidiannostasi ja määrätä sen tabletteina tai injektioina.

Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla esiintyy näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä.

Lapset ja nuoret

Tätä valmistetta ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Trimbrow

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös keuhkosairautesi hoitoon tarkoitettuja Trimbrow-valmisteen kaltaisia lääkkeitä.

Jotkin lääkkeet saattavat voimistaa Trimbrow-valmisteen vaikutuksia, ja lääkäri saattaa haluta seurata sinua tarkemmin, jos otat näitä lääkkeitä (kuten jotkin HIV-lääkkeet: ritonaviiri, kobisistaatti).

Älä käytä tätä lääkettä yhdessä beetasalpaajalääkkeiden kanssa (joita käytetään joidenkin sydänsairauksien, kuten esimerkiksi angina pectoris -rintakivun, hoitoon tai verenpaineen alentamiseen) ellei lääkäri ole valinnut sinulle sellaista beetasalpaajaa, joka ei vaikuta hengitykseen. Beetasalpaajat (mukaan lukien beetasalpaajia sisältävät silmätipat) saattavat heikentää formoterolin vaikutusta tai estää sen vaikutuksen kokonaan. Toisaalta muiden beeta2-agonistilääkkeiden (formoterolin kanssa samalla tavoin vaikuttavien lääkkeiden) vaikutus voi voimistaa formoterolin vaikutusta.

Trimbrow-valmisteen käyttö samanaikaisesti:

- seuraavien lääkkeiden kanssa
 - sydämen rytmihäiriölääkkeet (kinidiinin, disopyramidin, prokaiiniamidin)
 - allergisten reaktioiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet (antihistamiinit),
 - masennuslääkkeet tai psyykkisten sairauksien hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten MAO:n (monoamiinioksidaasin) estäjät (esim. fenelstiiniin ja isokarboksatsidin), trisykliset masennuslääkkeet (esim. amitriptyliini ja imipramiini) tai fentiatsiinit voi aiheuttaa EKG-käyrän (elektrokardiografian, sydänkäyrän) muutoksia. Se voi myös lisätä sydämen rytmihäiriöiden (kammioperäisten rytmihäiriöiden) vaaraa.
- Parkinsonin taudin hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden (levodopan), kilpirauhasen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitetun lääkkeen (levotyroksiinin), oksitosiinia sisältävien lääkkeiden (aiheuttavat kohdun supistelua) ja alkoholin kanssa voi lisätä formoterolin sydämelle aiheuttamien hättävien vaikutusten mahdollisuutta.
- MAO:n estäjien, samoin kuin lääkkeiden, joilla on samankaltaisia ominaisuuksia, kuten furatsolidonin ja prokarbatsiinin, tai psyykkisten sairauksien hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa voi aiheuttaa verenpaineen kohoamista.

- sydäntautien hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden (digoksiinin) kanssa voi aiheuttaa veren kaliumarvojen pienenemistä. Tämä saattaa suurentaa sydämen rytmihäiriöiden vaaraa.
- muiden keuhkohtaumataudin hoitoon käytettävien lääkkeiden (teofylliinin, aminofylliinin tai kortikosteroidien) ja diureettien kanssa voi myös aiheuttaa kaliumarvojen laskua.
- joidenkin nukutusaineiden kanssa voi lisätä sydämen rytmihäiriöiden riskiä.
- käyttö disulfiraamin, joka on liiallisen alkoholin käytön (alkoholismien) hoitoon tarkoitettu lääke tai metronidatsolin, joka on infektioiden hoitoon tarkoitettu antibiootti, kanssa voi lisätä haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia, oksentelua, vatsakipuja), mikä johtuu Trimbow-valmisteen sisältämästä pienestä määrästä alkoholia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Käytä Trimbow-valmistetta raskauden aikana vain, jos lääkäri kehottaa käyttämään sitä. Trimbow-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää synnytyksen aikana, koska formoteroli vaikuttaa ehkäisevästi kohdun supistuksiin.

Trimbow-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana. Sinun ja lääkärin on päätettävä, jatketaanko rintaruokintaa vai lopetetaanko Trimbow-hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapsellesi ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Trimbow ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

3. Miten Trimbow-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Aikuiset

Suosittelut annos on kaksi painallusta aamulla ja kaksi painallusta illalla.

Jos sinusta tuntuu, että lääke ei vaikuta tarpeeksi, keskustele lääkärin kanssa.

Jos olet aiemmin käyttänyt jotakin toista beklometasonidipropionaattia sisältävää inhalaattoria, kysy neuvoa lääkäriltä, sillä keuhkohtaumataudin hoitoon tarvittava Trimbow-valmisteen tehokas beklometasonidipropionaattiannos saattaa olla pienempi kuin joidenkin muiden inhalaattorien annokset.

Antoreitti

Trimbow on tarkoitettu inhalaatioon.

Sinun pitää hengittää lääke sisään suun kautta. Tällöin lääke kulkeutuu suoraan keuhkoihin.

Lääke on paineistetussa pakkauksessa, joka on suukappaleella varustetussa muovisessa inhalaattorissa.

Trimbow-valmistetta on saatavana kolmessa pakkauksessa:

- pakkaus, josta saadaan 60 annosta
- pakkaus, josta saadaan 120 annosta
- pakkaus, josta saadaan 180 annosta.

Jos sinulle on määrätty pakkaus, josta saadaan 60 annosta tai 120 annosta

Inhalaattorin takaosassa on annoslaskuri, joka osoittaa, kuinka monta annosta on jäljellä. Joka kerta, kun painat säiliötä, sumuteannos vapautuu ja laskurin lukema pienenee yhdellä. Ole varovainen, ettei inhalaattori pääse putoamaan. Putoaminen saattaa vaikuttaa laskuriin niin, että sen lukema pienenee.

Jos sinulle on määrätty pakkaus, josta saadaan 180 annosta

Inhalaattorin takaosassa on annososoitin, joka osoittaa, kuinka monta annosta on jäljellä. Joka kerta, kun painat painepakkausta, sumuteannos vapautuu ja osoitin liikkuu hieman. Jäljellä olevien annosten määrä näkyy 20 annoksen välein. Ole varovainen, ettei inhalaattori pääse putoamaan. Putoaminen saattaa vaikuttaa osoittimeen niin, että sen lukema pienenee.

Ennen inhalaattorin käyttöä

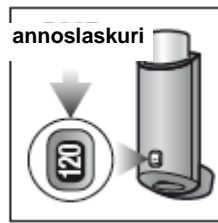
Kun käytät inhalaattoria ensimmäistä kertaa, kokeile, että se toimii kunnolla. Noudata seuraavia ohjeita.

1. Riippuen sinulle määrätyn pakkauksen koosta, tarkista, että annoslaskurissa on lukema 61 tai 121 tai että annososoittimessa on lukema 180.
2. Poista suukappaleen suojuks.
3. Pidä inhalaattoria pystysuorassa siten, että suukappale on alhaalla.
4. Suuntaa suukappale itsestäsi pois päin ja vapauta yksi sumuteannos painamalla pakkausta napakasti
5. Tarkista annoslaskurin tai annososoittimen lukema. Jos kokeilet inhalaattoria ensimmäistä kertaa, laskurin lukeman pitää olla:

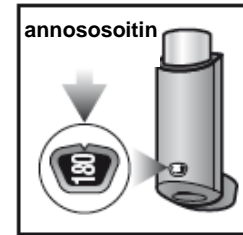
60
- kun käytetään pakkausta,
josta saadaan 60 annosta



120
- kun käytetään pakkausta,
josta saadaan 120 annosta



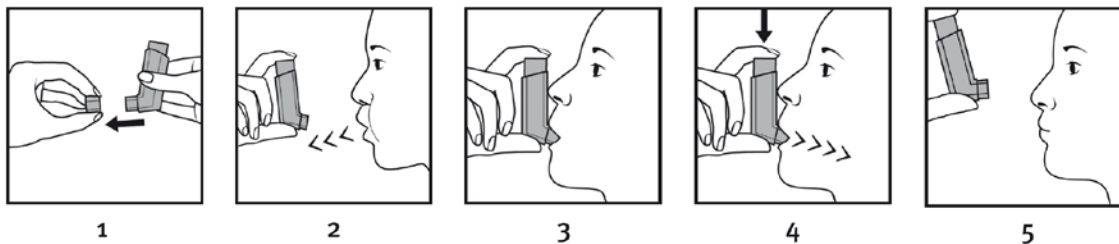
180
- kun käytetään pakkausta,
josta saadaan 180 annosta



Miten inhalaattoria käytetään

Seiso tai istu pystyasennossa, kun otat inhalaation.

TÄRKEÄÄ: Älä tee vaiheita 2-5 liian nopeasti.



1. Poista suukappaleen suojuks ja tarkista, että suukappale on puhdas eikä siinä ole pölyä tai likaa.
2. Hengitä ulos mahdollisimman hitaasti ja syvään.
3. Pidä inhalaattoria pystysuorassa suukappale alhaalla ja aseta hampaat suukappaleen ympärille. Älä pure suukappaletta. Aseta sitten huulet suukappaleen ympärille, kielen jäädessä litteänä suukappaleen alle.
4. Hengitä sisään hitaasti ja syvään suun kautta, kunnes keuhkot ovat täyttyneet ilmalla (tämä kestää yleensä noin 4–5 sekuntia). Välittömästi aloitettua sisäinhengityksen paina painepakkauksen päällä olevaa painiketta napakasti, jolloin vapautuu yksi annos.
5. Pidätä hengitystä niin pitkään kuin mahdollista ja poista lopuksi inhalaattori suustasi ja hengitä hitaasti ulos. Älä hengitä ulos inhalaattorin kautta.
6. Tarkista annoslaskurista (60/120 annosta), että lukema on pienentynyt yhdellä tai annososoittimesta (180 annosta), että se on liikkunut hieman.

Toisen annoksen ottaminen: pidä inhalaattoria pystysuorassa noin puolen minuutin ajan ja toista sitten vaiheet 2–5.

Jos havaitset annostelijan yläosasta tai suupielistäsi tulevan lääkesumua, se tarkoittaa, että Trimbow ei kulkeudu kunnolla keuhkoihisi. Ota toinen sumuteannos noudattaen edellä annettuja ohjeita kohdasta 2 lähtien.

Aseta suojus takaisin inhalaattoriin käytön jälkeen.

Suun ja nielun sieni-infektioiden ehkäisemiseksi huuhtelee suu tai kurlaa vedellä nielemättä sitä tai harjaa hampaat aina kun olet käyttänyt inhalaattoria.

Milloin on hankittava uusi inhalaattori

Hanki uusi inhalaattori, kun annoslaskurissa tai -osoittimessa näkyy lukema 20. Inhalaattorin käyttö on lopetettava, kun laskurin tai osoittimen lukema on 0, koska laitteessa jäljellä olevissa sumuteannoksissa ei välttämättä ole täyden annoksen verran lääkettä.

Jos otteesi on heikko, sinun saattaa olla helpompi pidellä annostelijaa kaksin käsin. Ota annostelijan yläosasta ote kummallakin etusormella ja alaosasta kummallakin peukalolla.

Jos inhalaattorin käyttö ja sisäänhengityksen ajoittaminen tuntuvat vaikeilta, voit käyttää AeroChamber Plus -tilajatketta. Kysy laitteesta lisätietoja lääkäriltä tai apteekista. On tärkeää, että luet AeroChamber Plus -tilajatkkeen pakkauksessa olevan pakkausselosteen ja että noudatat tarkoin AeroChamber Plus -tilajatkkeen käyttö- ja puhdistusohjeita.

Trimbow-inhalaattorin puhdistaminen

Puhdista inhalaattori kerran viikossa.

1. Älä irrota painepakkausta inhalaattorista äläkä käytä vettä tai muita nesteitä inhalaattorin puhdistukseen.
2. Poista suukappaleen suojus vetämällä sitä inhalaattorista pois päin.
3. Pyyhi suukappaleen sisä- ja ulkopuoli puhtaalla kuivalla liinalla tai paperipyyhkeellä.
4. Aseta suukappaleen korkki takaisin paikoilleen.

Jos käytät enemmän Trimbow-valmistetta kuin sinun pitäisi

On tärkeää, että otat lääkärin määräämän annoksen. Älä ota isompaa annosta kuin sinulle on määrätty keskustelematta lääkärin kanssa.

Jos käytät enemmän Trimbow-valmistetta kuin sinun pitäisi, voi esiintyä haittavaikutuksia, joita on kuvattu kohdassa 4.

Kerro lääkärille, jos olet käyttänyt enemmän Trimbow-valmistetta kuin sinun pitäisi ja jos sinulla ilmenee joitakin näistä oireista. Lääkäri haluaa ehkä määrätä sinut verikokeisiin.

Kerro lääkärille, jos sinulla on mitä tahansa näistä oireista.

Jos unohtat ottaa Trimbow-valmistetta

Ota seuraava annos heti muistaessasi. Jos pian on kuitenkin jo aika ottaa seuraava annos, älä ota unohtunutta annosta, vaan ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta.

Jos lopetat Trimbow-valmisteen käytön

On tärkeää ottaa Trimbow-valmistetta joka päivä. Älä lopeta Trimbow-valmisteen käyttöä äläkä pienennä annosta, vaikka voitisi tuntuksikin paremmalta tai vaikka sinulla ei olisikaan oireita. Jos haluat lopettaa lääkkeen käytön, keskustele lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Heti Trimbow-valmisteen käytön jälkeen on riski, että hengenahdistus ja hengityksen vinkuminen pahenevat. Tätä kutsutaan paradoksiseksi bronkospasmiksi (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1000:sta). Jos tällaisia oireita ilmaantuu, lopeta Trimbow-valmisteen käyttö ja ota heti nopeavaikutteista inhaloitavaa kohtauslääkettäsi hengenahdistuksen ja hengityksen vinkumisen hoitoon. Ota heti yhteyttä lääkäriin.

Kerro lääkärille välittömästi

- jos sinulle ilmaantuu allergisia reaktioita, kuten ihon allergioita, nokkosihottumaa, ihon kutinaa (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta), ihottumaa, ihon punoitusta, ihon tai limakalvojen turvotusta, erityisesti silmien, kasvojen, huulten tai kurkun turvotusta (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta).
- jos sinulle ilmaantuu silmäkipua tai epämiellyttävää tunnetta silmissä, ohimenevää näön hämärtymistä, silmissä näkyviä valokehviä tai värillisiä kuvia, johon liittyy silmien punoitusta. Ne voivat olla merkkejä akuutista ahdaskulmaglaukoomakohtauksesta (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta).

Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista Trimbow-valmistetta käyttäessäsi, sillä nämä oireet voivat viitata keuhkoinfektiioon (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- kuume tai vilunväristykset
- liman erityksen lisääntyminen, liman värin muutokset
- yskän tai hengitysvaikeuksien lisääntyminen.

Mahdolliset haittavaikutukset on lueteltu alla yleisyytensä mukaisesti.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- kipeä kurkku
- vuotava tai tukkoinen nenä ja aivastelu
- sieni-infektiot eli sammu suussa. Suun huuhtelu tai kurlaus vedellä ja hampaiden harjaus heti inhalaation jälkeen voivat auttaa ehkäisemään näitä haittavaikutuksia.
- äänen käheys
- päänsärky
- virtsatieinfektio.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- flunssa
- nenän sivuontelotulehdus
- kutiava, vuotava tai tukkoinen nenä
- sieni-infektiot nielussa tai ruokatorvessa
- sieni-infektiot emättimessä
- levottomuus
- vapina
- heitehuimaus
- epänormaali tai heikentynyt makuaisti
- tunnottomuus
- korvatulehdus
- epäsäännöllinen sydämensyke
- muutokset EKG:ssä (sydänsyke)
- epätavallisen nopea sydämensyke ja sydämen rytmihäiriöt
- sydämentykytykset (sydämen epänormaalien sykkeitä)
- kasvojen punoitus
- veren lisääntynyt virtaus elimistöön joihinkin kudoksiin
- yskä ja limainen yskä
- kurkun ärsytys
- nenäverenvuodot
- suun kuivuminen
- ripuli
- nielemisvaikeudet
- pahoinvointi
- vatsavaivat
- aterianjälkeiset vatsavaivat
- polttava tunne huulilla
- hampaiden karies (hammassäätä)
- ihottuma, nokkosihottuma, ihon kutina
- suun limakalvojen tulehdus, johon voi liittyä haavaumia
- lisääntynyt hikoilu
- lihaskouristukset ja lihassärky
- kipu käsivarsissa tai jaloissa
- rintakehän lihas-, luu- tai nivelkipu
- väsymys
- verenpaineen nousu
- veren seuraavien aineosien pitoisuuksien lasku: tietyt valkosolut (granulosyytit), kalium tai kortisoli
- veren seuraavien ainesosien pitoisuuksien nousu: glukoosi, C-reaktiivinen proteiini, verihiutaleiden määrä, insuliini, vapaat rasvahapot tai ketoaineet.

Harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta):

- rintakehän sieni-infektiot
- vähentynyt ruokahalu
- unihäiriöt (vähäunisuus tai liikaunisuus)
- puristava rintakipu
- tunne, että sydämenlyöntejä jää välistä, epätavallisen hidas sydämensyke
- verenvuoto verisuonesta sitä ympäröivään kudokseen
- verenpaineen lasku
- voimattomuus
- kipu suun takaosassa ja kurkussa
- nielutulehdus ja nielun punoitus
- nielun kuivuminen
- kivulias tai tihentynyt virtsaaminen
- virtsaamisvaikeudet ja -kipu
- munuaistulehdus.

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 ihmisellä 10 000:sta):

- verihiutaleiden alhainen määrä veressä
- hengenahdistus tai hengästyneisyys
- käsien ja jalkojen turvotus
- kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- näön hämärtyminen.

Jos inhaloitavia kortikosteroideja käytetään pitkään suurina annoksina, hyvin harvoissa tapauksissa voi esiintyä vaikutuksia laajemmin elimistössä:

- lisämunuaisten toiminnassa esiintyvät häiriöt (lisämunuaisten toiminnan estyminen)
- luuntiheyden väheneminen (luiden heikkeneminen)
- silmän mykiön sameneneminen (kaihi).

Trimbow ei sisällä suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia, mutta lääkäri haluaa ehkä tarkistaa veresi kortisolipitoisuudet ajoittain.

Seuraavia haittavaikutuksia voi myös esiintyä käytettäessä pitkään suuriannoksisia inhaloitavia kortikosteroideja, mutta näiden yleisyyttä ei tällä hetkellä tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- masentuneisuus
- huolestuneisuus, hermostuneisuus, liiallinen kiihtyneisyys tai ärsyntyneisyys.

Näitä vaikutuksia tulee useimmiten lapsille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Trimbow-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ennen toimittamista apteekista:

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Ei saa jäätyä.

Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille.

Painepakkausta ei saa puhkaista.

60 painalluksen painepakkaus:

Saatuasi valmisteen apteekista inhalaattoria saa säilyttää enintään 2 kuukauden ajan 25 °C:n lämpötilassa.

120 tai 180 painalluksen painepakkaus:

Saatuasi valmisteen apteekista inhalaattoria saa säilyttää enintään 4 kuukauden ajan enintään 25 °C:n lämpötilassa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Trimbow sisältää

Vaikuttavat aineet ovat: beklometasonidipropionaatti, formoterolifumaraattidihydraatti ja glykopyrrooniumbromidi.

Yksi vapautunut annos (suukappaleesta lähtevä annos) sisältää 87 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 9 mikrogrammaa glykopyrrooniumia (11 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia).

Yksi mitattu annos (venttiilistä lähtevä annos) sisältää 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 10 mikrogrammaa glykopyrrooniumia (12,5 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia).

Muut aineet ovat: vedetön etanoli, kloorivetyhappo, punneaine: norfluraani.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Trimbow on inhalaatiosumute, liuos.

Trimbow toimitetaan painepakkauksessa (päällystetty alumiini), jossa on annosventtiili. Painepakkaus on muovisen inhalaattorin sisällä. Inhalaattoriin kuuluu suukappale, jossa on suojaava korkki, ja joko annoslaskuri (60 ja 120 painalluksen pakkaukset) tai annososoitin (180 painalluksen pakkaukset).

Jokainen pakkaus sisältää yhden painepakkauksen, josta saadaan joko 60 annosta, 120 annosta tai 180 annosta. Lisäksi saatavana on kerrannaispakkauksia, jotka sisältävät kukin joko 2 tai 3 painepakkausta; yhdestä painepakkauksesta saadaan 120 annosta.

Kaikkia pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Valmistajat

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italia

Chiesi SAS

2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi

41260 La Chaussée Saint Victor

Ranska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16

1010 Wien

Itävalta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.