

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trydonis 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 (*glycopyrroonium*) (11 mikrogrammana glykopyrrooniumbromidia).

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Trydonis sisältää 8,856 mg etanolia per painallus.

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

Suosittelut annos on kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.
Enimmäisannos on kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Trydonis-valmistetta voidaan käyttää suositeltuna annoksena potilaille, joilla on lievä (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] > 50 – < 80 ml/min/1,73 m²) tai kohtalainen (GFR > 30 – < 50 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta. Valmisteen käyttöä vaikeaa (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoimintaa tai dialyysia edellyttävää loppuvaiheen (GFR

< 15 ml/min/1,73 m²) munuaistautia (erityisesti, jos sairauteen liittyy merkittävää painon laskua) sairastaville potilaille tulee harkita vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Trydonis-valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (määriteltynä Child-Pugh-luokituksena C) sairastaville potilaille ei ole huomioon otettavia tietoja, ja tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Trydonis-valmistetta (alle 18-vuotiaille) pediatrialle 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 (ks. ”Käyttöohjeet” alla). Potilasta on kehoitettava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita.

Tämän lääkevalmisteen 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 osoitin 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

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 pidätetään 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 pitää tarkistaa.

Inhalaation jälkeen suu on huuhdeltava tai kurlattava vedellä nielemättä sitä tai on harjattava hampaat (ks. myös kohta 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. Tilajatkkeen on oltava puhdistettu sen pakkausselosteessa olevien ohjeiden mukaisesti. Lääkärin tai apteekkihenkilökunnan on neuvottava potilaalle inhalaattorin ja tilajatkkeen oikea käyttötapa ja puhdistaminen, ja potilaan lääkkeenottotekniikka on tarkistettava, jotta varmistetaan inhaloitavan lääkkeen optimaalinen pääsy keuhkoihin. AeroChamber Plus -tilajatketta käytävillä potilailla tämä saavutetaan yhtäjaksoisella hitaalla ja syvällä hengityksellä, pitämättä taukoa annoksen vapauttamisen ja sisäänhengityksen välillä. Lääkeannoksen saamiseksi potilaat voivat vaihtoehtoisesti hengittää sisään ja ulos (suun kautta) painalluksen jälkeen, kuten tilajatkkeen pakkausselosteessa neuvotaan (ks. kohdat 4.4 ja 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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Ei akuuttiin käyttöön

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien bronkospasmikohtausten tai taudin akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon (ns. kohtauslääkkeeksi).

Yliherkkyys

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, hoito 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). Hoito on lopetettava heti, potilaan tila on arvioitava ja tarvittaessa vaihdettava hoitoa.

Sairauden paheneminen

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

Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon

Pitkävaikutteisten beeta2-agonistien ja pitkävaikutteisten muskariiniantagonistien läsnäolosta johtuen Trydonis-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on sydämen rytmihäiriöitä, etenkin kolmannen asteen eteis-kammiokatkos ja takyarytmiaa (sydämenlyöntien kiihtymistä ja/tai epäsäännöllisyyttä, eteisvärinä mukaan lukien), 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 ($QT_c > 450$ millisekuntia miehillä tai > 470 millisekuntia naisilla). Potilaat, joilla oli kuvattuja sydän- ja verisuonitauteja, suljettiin pois Trydonis-valmisteen kliinisistä tutkimuksista.

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

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. Trydonis-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 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.

Trydonis-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on aktiivinen tai piilevä keuhkotuberkuloosi ja potilaille, joilla on 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 hoidettaessa vaikeaa tautia sairastavia potilaita, sillä hypoksia voi voimistaa tätä vaikutusta. Hypokalemia voi myös voimistua jos samanaikaisesti käytetään muita lääkevalmisteita, jotka voivat indusoida hypokalemiaa, 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

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

Glykopyrrooniumin antikolinergisen vaikutuksen vuoksi valmisteen pitkäaikaista antoa yhdessä muiden antikolinergien sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ei myöskään suositella (ks. kohta 4.5).

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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.

Etanolisisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää 8,856 mg etanolia per painallus, joka vastaa 17,712 mg per kahden painalluksen annos. Teoreettisesti on mahdollista, että se aiheuttaa yhteisvaikutuksia disulfiraamia tai metronidatsolia käyttävillä erityisen herkällä potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Koska glykopyrroonium eliminoituu pääosin munuaisten kautta, yhteisvaikutus voi olla mahdollinen, jos potilas käyttää myös munuaiserytykseen vaikuttavia lääkevalmisteita (ks. kohta 5.2). Kun potilaalle 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 munuaispuhdistumaa 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, prokaiiniamidilla, antihistamiineilla, MAO:n (monoamiinioksidaasin) estäjillä, trisyklisillä masennuslääkkeillä ja fentiatsiineilla saattaa pidentää QT-aikaa ja lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden vaaraa. Lisäksi levodopa, levotyroksiini, 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 digitaalisglykosideilla.

Glykopyrrooniumin osalta

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

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 Trydonis-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

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

Trydonis-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 valmistetta, lasta on tarkkailtava lisämunuaisten toiminnan lamaanutumisen varalta.

Imetys

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

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

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

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

Hedelmällisyys

Trydonis-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 koneidenkäyttökykyyn

Trydonis-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Keuhkohtaumatauti- tai astmapotilailla ilmoitettiin yleisimmin seuraavista haittavaikutuksista: dysfonia (0,3 % ja 1,5 %) ja suun kandidiaasi (0,8 % ja 0,3 %), jotka liittyvät yleensä inhaloitaviin kortikosteroideihin; lihaskouristukset (0,4 % ja 0,2 %), joiden voidaan katsoa johtuvan pitkävaikutteisesta beeta2-agonistista; ja suun kuivuminen (0,4 % ja 0,5 %), joka on tyypillinen antikolinerginen vaikutus.

Astmapotilailla haittavaikutukset tyypillisesti kertyvät ensimmäisten 3 kuukauden ajalla hoidon aloittamisen jälkeen ja vähenevät pitkäaikaisen käytön myötä (6 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Beklometasonidipropionaatti/formoteroli/glykopyrronium-yhdistelmän käyttöön liittyvät haittavaikutukset, joita ilmeni kliinisten tutkimusten aikana ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen, sekä markkinoilla olevien yksittäisten lääkeaineiden käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 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 , sienen aiheuttama (oro)faryngiitti, 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
	Yliherkkyysreaktiot, 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), lisälyönnit (ventrikulaariset ¹ ja supraventrikulaariset), nodaalirytmii, sinusbradykardia	Harvinainen
Verisuonisto	Verekkyys ¹ , punoitus ¹ , korkea verenpaine	Melko harvinainen
	Veren ekstravasaatio	Harvinainen

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia	Yleinen
	Astmaattinen kriisi ¹ , yskä, limainen yskä ¹ , kurkun ärsytys, nenäverenvuoto ¹ , nielun punoitus	Melko harvinainen
	Paradoksaalinen bronkospasmi ¹ , astman paheneminen, suunielun kipu, nielutulehdus, nielun kuivuminen	Harvinainen
	Hengenahdistus ¹	Hyvin harvinainen
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, kutina, liihakihkoilu ¹	Melko harvinainen
	Angioedeema ¹	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset, lihassärky, raajakipu ¹ , muskuloskeletaalinen 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 , verihutalemäärän 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 Trydonis-valmisteen kliinisessä kehityksessä

Havaituista haittavaikutuksista seuraavat liitetään tyyppillisesti 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), kammiolisälyönnit, nodaalirytmii.

Glykopyrronium

Glaukooma, eteisvärinä, takykardia, palpitaatiot, suun kuivuminen, hammaskaries, virtsaamisvaikeudet, virtsaumpi, virtsatieinfektio.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Trydonis-valmisteen yliannos voi aiheuttaa merkkejä ja oireita johtuen kunkin yksittäisen aineosan farmakologisista 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 sattua potilaan oireita on hoidettava tukihoidolla ja tarkkailtava potilaan vointia tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Trydonis sisältää beklometasonidipropionaattia, formoterolia ja glykopyrrooniumia (BDP/FF/G) 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. Trydonis-valmisteen aerosolipartikkelit ovat keskimäärin paljon pienempiä kuin ei-hienojakoissa lääkemuodoissa olevat hiukkaset. Beklometasonidipropionaatin kohdalla tämä johtaa voimakkaampaan vaikutukseen kuin lääkemuodoilla, joiden partikkelikokojakauma on ei-hienojakoinen. (100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia hienojakoisessa Trydonis-valmisteessa vastaa 250 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia ei-hienojakoisessa lääkemuodossa).

Beklometasonidipropionaatti

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

Formoteroli

Formoteroli on selektiivinen beeta2-adrenerginen agonisti, joka relaxoi reversiibeliä hengitysteiden ahtaamaa 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 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

Keuhkoahtaumataudin kliinisen kehitysohjelman faasin III tutkimus tehtiin BDP/FF/G 87/5/9 -valmisteella ja siihen kuului kaksi 52 viikon aktiivikontrolloitua tutkimusta. TRILOGY-tutkimuksessa BDP/FF/G-valmistetta verrattiin kiinteään yhdistelmähoitoon, jossa annettiin beklometasonidipropionaattia ja formoterolia 100/6 mikrogrammaa kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (1 368 satunnaistettua potilasta). TRINITY-tutkimuksessa BDP/FF/G-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 (vastaa 84,6/5,0 mikrogramman vapautunutta annosta), 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 (FEV₁ 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 BDP/FF/G-valmisteen kliinisen tehon ja turvallisuuden tueksi tehtiin kaksi faasin IIIb tutkimusta. TRISTAR oli 26 viikon avoin aktiivikontrolloitu tutkimus, jossa BDP/FF/G-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 BDP/FF/G-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 BDP/FF/G-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 BDP/FF/G-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 BDP/FF/G-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 BDP/FF/G 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 BDP/FF/G-valmistetta kolmen lääkkeen vapaaseen yhdistelmään, joka koostui kiinteäannoksista beklometasonidipropionaatti-formoteroliyhdistelmähoidosta ja tiotropiumista (keskivaikeiden/vaikeiden pahenemisvaiheiden lukumäärät: 0,46 vs. 0,45 tapahtumaa per potilas/vuosi).

Lisäksi, kun BDP/FF/G-valmistetta verrattiin sekä kiinteäannoksiseen beklometasonidipropionaatti-formoteroli-yhdistelmähoitoon että tiotropiumiin, BDP/FF/Gpidensi merkittävästi aikaa ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen (riskitiheyksien suhde [hazard ratio] 0,80 ja vastaavasti 0,84; p = 0,020 ja vastaavasti 0,015). Eroja ei havaittu BDP/FF/G-valmisteen ja kiinteäannoksista beklometasonidipropionaatti-formoteroliyhdistelmähoidosta ja tiotropiumista koostuvan kolmen lääkkeen vapaan yhdistelmän välillä (riskitiheyksien suhde 1,06).

Vaikutukset keuhkojen toimintaan

Annosta edeltävä FEV₁

Kiinteäannoksiseen beklometasonidipropionaatti-formoteroliyhdistelmähoitoon verrattuna BDP/FF/G-hoito paransi ennen annosta mitattua FEV₁-arvoa 81 ml:lla 26 hoitoviikon jälkeen ja 63 ml:lla 52 hoitoviikon jälkeen. Tiotropiumiin verrattuna BDP/FF/G-hoito paransi ennen annosta mitattua FEV₁-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 BDP/FF/G-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 BDP/FF/G-valmistetta ja kolmen lääkkeen vapaata yhdistelmää, joka koostui kiinteäannoksista beklometasonidipropionaatti-formoteroliyhdistelmähoidosta 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 BDP/FF/G-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 BDP/FF/G-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 Trydonis-valmistetta verrattiin kolmen lääkkeen vapaaseen yhdistelmään. Tätä päätetapahtumaa mitattiin vain TRINITY-tutkimuksessa.

Vaikutus oireisiin

BDP/FF/G-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 BDP/FF/G-hoidon jälkeen kuin kiinteäannoksisen beklometasonidipropionaatti-formoterolihoiton jälkeen (57,4 % vs. 51,8 %; $p = 0,027$). TDI-pistemäärää mitattiin vain TRILOGY-tutkimuksessa.

BDP/FF/Goli 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 BDP/FF/G-valmistetta ja kolmen lääkkeen vapaata yhdistelmää, joka koostui kiinteäannoksista flutikasoni-vilanteroliyhdistelmähoidosta ja tiotropiumista. Potilasvasteanalyysi osoitti, että merkitsevästi suuremmalla prosenttiosuudella potilaista esiintyi kliinisesti merkittävää paranemista (vähenemä vs. lähtötilanne vähintään 4) 26 ja 52 viikon BDP/FF/G-hoidon jälkeen kuin kiinteäannoksisen beklometasonidipropionaatti-formoteroli-yhdistelmähoidon ja tiotropiumhoidon jälkeen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Trydonis-valmisteen käytöstä keuhkohtaumataudin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Trydonis – kiinteä yhdistelmävalmiste

Beklometasonidipropionaatin, formoterolin ja glykopyrrooniumin systeemistä altistusta tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla suoritettuna farmakokineettisessä tutkimuksessa. Tutkimuksessa verrattiin tietoja, jotka oli saatu Trydonis-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 kustakin 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 Trydonis-valmisteen annon jälkeen kuin vapaan yhdistelmän annon jälkeen. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin myös mahdollista farmakokineettistä yhteisvaikutusta Trydonis-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.

Systeemisen beklometasonidipropionaattialtistuksen ja keuhkojen beklometasonidipropionaattialtistuksen verrannollisuutta annokseen tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla suoritettuna farmakokineettisessä tutkimuksessa. Tutkimuksessa käytettiin ei-kaupallisia BDP/FF/G-formulaatioita, jotka sisälsivät kaksinkertaisesti glykopyrrooniumia hyväksytyyn vahvuuteen nähden (mitattu annos). Tutkimuksessa verrattiin tietoja, jotka oli saatu kerta-annoshoidosta BDP/FF/G 200/6/25 mikrogrammaa -valmisteella (4 inhalaatiota) ja kerta-annoshoidosta BDP/FF/G 100/6/25 mikrogrammaa -valmisteella (4 inhalaatiota) (molemmat ovat ei-kaupallisia formulaatioita, jotka sisältävät kaksinkertaisesti glykopyrrooniumia hyväksytyyn vahvuuteen nähden). BDP/FF/G 200/6/25 mikrogrammaa -valmisteella saavutettiin kaksi kertaa suurempi altistus beklometasonidipropionaatille ja sen pääasialliselle aktiiviselle metaboliitille (beklometasoni-17-monopropionaatille) sekä systeemisesti että keuhkoissa verrattuna BDP/FF/G 100/6/25 mikrogrammaa -valmisteeseen, mikä vastaa näiden kahden formulaation vahvuuksien eroa. Systeeminen altistus ja keuhkojen altistus glykopyrrooniumille ja formoterolille olivat näillä kahdella hoidolla samankaltaiset, joskin glykopyrrooniumbromidin C_{max} -arvossa todettiin suurta vaihtelua.

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

Tilajatkkeen vaikutus

Keuhkohtaumatautipotilailla Trydonis-valmisteen käyttö AeroChamber Plus -tilajatkkeen kanssa 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 4.2.

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 Trydonis-valmisteen vaikuttaville aineille pysyy noin 2,5-kertaisena verrattuna altistukseen tyypillisellä potilaalla, jolla on mediaaniset kovariaattiarvot.

Beklometasonidipropionaatti

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. Beklometasonidipropionaatin 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 polaariseemmiksi aineenvaihduntatuotteiksi, beklometasoni-21-monopropionaatiksi, beklometasoni-17-monopropionaatiksi ja beklometasoniksi, maksan vajaatoiminnalla ei odoteta olevan beklometasonidipropionaatin farmakokinetiikkaa ja turvallisuusprofiilia muuttavia vaikutuksia.

Formoteroli

Imeytyminen ja jakautuminen

Inhalaationa otettu formoteroli imeytyy sekä keuhkoista että ruoansulatuskanavasta. Inhalaationa annossumuttimella 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 fenolihydroksyyli-ryhmän avulla. Glukuronidihappokonjugaatti on inaktiivinen. Toinen tärkeä metaboliareitti on O-demetylaatio, jota seuraa fenoli-2'-hydroksyyli-ryhmän 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 terveeseen vapaaehtoiseen 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.

Glykopyrroonium

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 infuusion (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 laskimonsisäisenä 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

Farmakologinen turvallisuus

Inhalaatiotutkimuksessa, joka tehtiin koirilla telemetrian avulla, Trydonis-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 yhdistelmähoiton yliadditiivisista vaikutuksista ei saatu näyttöä verrattaessa lääkkeen yksittäisiin aineosiin.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Enintään 13 viikkoa kestäneissä toistuvan altistuksen inhalaatiotutkimuksissa, jotka tehtiin Trydonis-valmistetta käyttäen rotilla ja koirilla, pääasialliset havaitut muutokset olivat immuunijärjestelmään kohdistuneet vaikutukset (luultavasti johtuen beklometasonidipropionaatin ja sen vaikuttavan metaboliitin eli beklometasoni-17-monopropionaatin systeemisistä 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.

Lisäntymis- ja kehitystoksisuus

Beklometasonidipropionaatista/beklometasoni-17-monopropionaatista johtuvana pidettiin rotilla havaittua lisääntymistoksisuutta, kuten esimerkiksi hedelmöitymlukujen, 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

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

Karsinogeenisuus

Trydonis-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.

Valmisteen käytönaikainen 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.

120 (yksittäis- tai kerrannaispakkauksesta) ja 180 painalluksen painepakkaus

22 kuukautta.

Valmisteen käytönaikainen 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.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille.

Painepakkausta ei saa puhkaista.

Ennen toimittamista apteekista

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Käytönaikaiset säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Painepakkaus (päällystettyä 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:

Yksittäispakkaus, jossa on joko 60, 120 tai 180 annosta.

Kerrannaispakkaus, joka sisältää 240 annosta (2 pakkausta, joissa kummassakin 120 annosta).

Kerrannaispakkaus, joka sisältää 360 annosta (3 pakkausta, joissa kussakin 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.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. huhtikuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trydonis 88 mikrogrammaa/5 mikrogrammaa/9 mikrogrammaa inhalaatiojauhe

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi vapautunut annos (suukappaleesta lähtevä annos) sisältää 88 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia (*beclometasoni dipropionas*), 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia (*formoteroli fumaras dihydricus*) ja 9 mikrogrammaa glykopyrrooniumia (*glycopyrronium*) (11 mikrogrammana glykopyrrooniumbromidia).

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi inhalaatio sisältää 9,9 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe

Valkoinen tai lähes valkoinen jauhe valkoisessa inhalaattorissa (NEXThaler).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean tai vaikean keuhkohtaumataudin (COPD) ylläpitohoito aikuispotilailla, 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

Suosittelut annos on kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.
Enimmäisannos on kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa.

Annoksen pienentäminen

Lääkärin on arvioitava potilaan tilaa säännöllisesti, jotta beklometasoni/formoteroli/glykopyrroonium-annokset pysyvät optimaalisina ja niitä muutetaan vain lääkärin ohjeesta. Annoksia on pienennettävä pienimpiin annoksiin, joilla astmaoireet pysyvät hyvin hallinnassa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Trydonis-valmistetta voidaan käyttää suositeltuna annoksena potilaille, joilla on lievä (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] > 50 – < 80 ml/min/1,73 m²) tai kohtalainen (GFR > 30 - < 50 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta. Valmisteen käyttöä vaikeaa (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoimintaa tai dialyysiä edellyttävää loppuvaiheen (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) munuaistautia (erityisesti, jos sairauteen liittyy merkittävää painon laskua) sairastaville potilaille tulee harkita vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Trydonis-valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (määriteltynä Child-Pugh-luokituksena C) sairastaville potilaille ei ole huomioon otettavia tietoja, ja tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

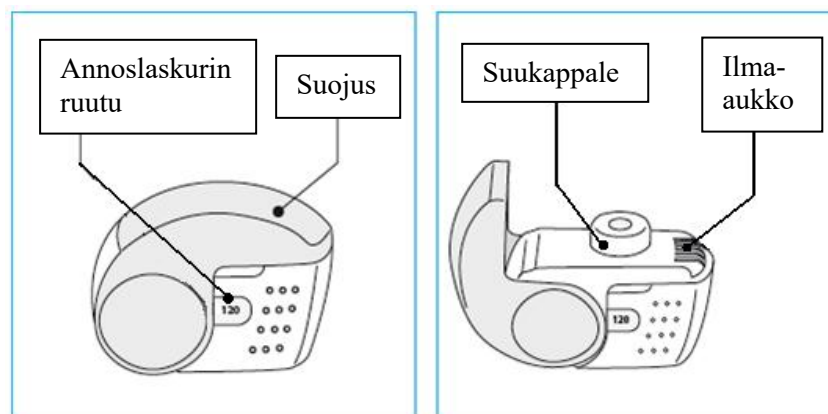
Inhalaatioon.

Inhalaattoria käytetään hengityksen voimalla. 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 (ks. ”Käyttöohjeet” alla).

Potilasta on kehoitettava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita.

Jokaisen inhalaation jälkeen suu on huuhdeltava tai kurlattava vedellä nielemättä sitä tai on harjattava hampaat (ks. kohta 4.4).

Käyttöohjeet



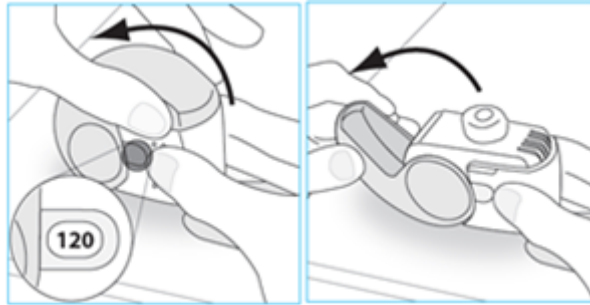
Käy seuraavat asiat läpi uutta inhalaattoria käyttävän potilaan kanssa

- Jos pussi on avautunut tai rikki tai jos inhalaattori näyttää rikkoutuneelta tai vaurioituneelta, potilaan on palautettava inhalaattori apteekkiin ja hankittava uusi.
- Potilaan on kirjattava pussin avaamispäivämäärä pakkauksessa olevaan etikettiin.
- Annoslaskurissa näkyvän lukeman on oltava 120. Jos laskurissa näkyvä luku on pienempi kuin 120, potilaan on palautettava inhalaattori apteekkiin ja hankittava uusi.

Inhalaattorin käyttö

Potilaan on seisottava tai istuttava pystyasennossa inhalaattorin käytön aikana. Hänen pitää noudattaa seuraavia ohjeita.

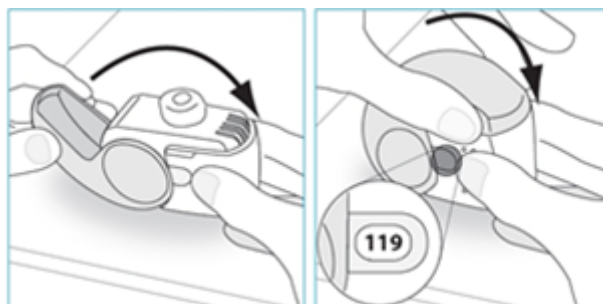
1. Potilas pitää inhalaattoria pystyasennossa, tarkistaa annosmäärän (välillä 1–120 oleva luku, joka osoittaa jäljellä olevien annosten määrän) ja avaa suojuksen kokonaan.



2. Potilas hengittää hitaasti ulos niin syvään kuin tuntuu hyvältä, jotta keuhkot tyhjentyvät.
3. Potilas asettaa inhalaattorin suuhunsa sulkemalla huulet suukappaleen ympärille siten, että ilma-aukko ei peity, eikä potilas hengitä ilma-aukkoon.
4. Potilas hengittää sisään voimakkaasti ja syvään suun kautta. Lääkkeen maku saattaa tuntua suussa tai laitteesta saattaa kuulua naksahdus.



5. Potilas ottaa inhalaattorin pois suustaan, pidättää hengitystään niin pitkään kuin tuntuu hyvältä (5-10 sekunnin ajan), ja hengittää sitten hitaasti ulos. Potilas ei saa hengittää ulos inhalaattorin kautta.
6. Käytön jälkeen inhalaattori asetetaan pystyasentoon, suojus suljetaan kokonaan ja varmistetaan, että annoslaskurin lukema on vähentynyt yhdellä.



7. Jos potilas tarvitsee toisen annoksen, toistetaan vaiheet 1–6.

HUOMAUTUS: Jos suojus suljetaan ilman, että potilas on hengittänyt sisään inhalaattorin kautta, annoslaskurissa näkyvä inhalaatioiden lukumäärä ei vähene. Potilaita on ohjeistettava avaamaan inhalaattorin suojus vain tarvittaessa. Jos potilas on avannut inhalaattorin mutta ei ole inhaloinut lääkettä ja suojus on laitettu kiinni, annos on siirtynyt takaisin inhalaattorissa olevaan säiliöön. Seuraava annos voidaan inhaloida normaalisti.

Puhdistaminen

Inhalaattoria ei yleensä tarvitse puhdistaa säännöllisesti. Potilaat voivat puhdistaa inhalaattorin käytön jälkeen kuivalla liinalla tai paperipyyhkeellä, mutta puhdistamiseen ei saa käyttää vettä tai muuta nestettä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ei akuuttiin käyttöön

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien bronkospasmikohtausten tai taudin akuuttien pahenemisvaiheiden hoitoon (ns. kohtauslääkkeeksi).

Yliherkkyys

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, hoito 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). Hoito on lopetettava heti, potilaan tila on arvioitava ja tarvittaessa vaihdettava hoitoa.

Sairauden paheneminen

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. Oireiden äkillinen tai etenevä paheneminen on hengenvaarallista, ja näissä tilanteissa potilaan on hakeuduttava kiireesti lääkäriin hoidon arviointia varten.

Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon

Pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien ja pitkävaikutteisten muskariiniantagonistien läsnäolosta johtuen Trydonis-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on sydämen rytmihäiriöitä, etenkin kolmannen asteen eteis-kammiokatkos ja takyarytmiaa (sydämenlyöntien kiihtymistä ja/tai epäsäännöllisyyttä, eteisvärinä mukaan lukien), 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). Potilaat, joilla oli kuvattuja sydän- ja verisuonitauteja, suljettiin pois Trydonis-valmisteen kliinisistä tutkimuksista.

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

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. Trydonis-valmisteen vuorokausiannos vastaa keskiuurta 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 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.

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

Hypokalemia

Beeta2-agonistihoito voi johtaa potentiaalisesti vakavaan hypokalemiaan. Se voi mahdollisesti aiheuttaa sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa vaikeaa tautia sairastavia potilaita, sillä hypoksia voi voimistaa tätä vaikutusta. Hypokalemia voi myös voimistua jos samanaikaisesti käytetään muita lääkevalmisteita, jotka voivat indusoida hypokalemiaa, 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 hoito ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos heille kehittyy jotain näistä merkeistä tai oireista.

Glykopyrrooniumin antikolinergisen vaikutuksen vuoksi 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), Trydonis-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 Trydonis-valmistetta tulee käyttää vain, jos odotettu hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski (ks. kohta 5.2). Näitä potilaita on tarkkailtava mahdollisten haittavaikutusten varalta.

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.

Laktoosisisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia.

Laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Koska glykopyrroonium eliminoituu pääosin munuaisten kautta, yhteisvaikutus voi olla mahdollinen, jos potilas käyttää myös munuaiseritykseen vaikuttavia lääkevalmisteita (ks. kohta 5.2). Kun potilaalle annettiin samanaikaisesti simetidiiniä (käyttäen sitä OCT2- ja MATE1-kuljettajien tyypistäjänä), inhaloidun glykopyrrooniumin dispoositioon kohdistuva orgaanisten kationien kuljetuksen estovaikutus munuaisissa lisäsi glykopyrrooniumin systeemistä kokonaisaltistusta (AUC_{0-t}) niukasti (16 %) ja vähensi munuaispuhdistumaa 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 ritonaviriin 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 (monoamiinioksidiaasin) estäjillä, trisyklisillä masennuslääkkeillä ja fentiatsiineilla saattaa pidentää QT-aikaa ja lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden vaaraa. Lisäksi levodopa, levotyroksiini, 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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Glukokortikoideilla tiedetään olevan vaikutuksia raskauden varhaisessa vaiheessa, kun taas beeta2-sympatomimeeteillä, kuten formoterolilla, on tokolyttisiä vaikutuksia. Sen vuoksi varotoimenpiteenä on suotavaa välttää Trydonis-valmisteen käyttöä raskauden aikana ja synnytyksen aikana.

Trydonis-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 valmistetta, lasta on tarkkailtava lisämunuaisten toiminnan lamaanutumisen varalta.

Imetys

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

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

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

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

Hedelmällisyys

Trydonis-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 koneidenkäyttökykyyn

Trydonis-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

4 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa Trydonis-inhalaatiojauheen turvallisuusprofiilin havaittiin vastaavan Trydonis-inhalaatiosumutteen turvallisuusprofiilia.

Trydonis-inhalaatiosumutetta käyttäneillä keuhkohtaumatauti- tai astmapotilailla ilmoitettiin yleisimmin seuraavista haittavaikutuksista: dysfonia (0,3 % ja 1,5 %) ja suun kandidiaasi (0,8 % ja 0,3 %), jotka liittyvät yleensä inhaloitaviin kortikosteroideihin; lihaskouristukset (0,4 % ja 0,2 %), joiden voidaan katsoa johtuvan pitkävaikutteisesta beeta2-agonistista; ja suun kuivuminen (0,4 % ja 0,5 %), joka on tyypillinen antikolinerginen vaikutus. Vastaavasti suun kuivumista ilmoitettiin 2 potilaalla (0,6 %) Trydonis-inhalaatiojauhetta käyttäneistä potilaista. Astmapotilailla haittavaikutukset tyypillisesti kertyvät ensimmäisten 3 kuukauden ajalla hoidon aloittamisen jälkeen ja vähenevät pitkäaikaisen käytön myötä (6 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Beklometasonidipropionaatti/formoteroli/glykopyrroonium-yhdistelmän käyttöön liittyvät haittavaikutukset, joita ilmeni kliinisten tutkimusten aikana ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen, sekä markkinoilla olevien yksittäisten lääkeaineiden käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 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, sienien aiheuttama (oro)faryngiitti sinuiitti ¹ , nuha ¹ , mahasuolitulehdus 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
	Yliherkkyysreaktiot, kuten ihon punoitus, huulten, kasvojen, silmien ja nielun turvotus	Harvinainen
Umpieritys	Lisämunaisten toiminnan lamaaneminen ¹	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia, hyperglykemia	Melko harvinainen
	Vähentynyt ruokahalu	Harvinainen

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Psykykkiset 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), lisälyönnit (ventrikulaariset ¹ ja supraventrikulaariset), nodaalirytmii, sinusbradykardia	Harvinainen
Verisuonisto	Verekkyyss ¹ , punoitus ¹ , korkea verenpaine	Melko harvinainen
	Veren ekstravasaatio	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia	Yleinen
	Astmaattinen kriisi ¹ , yskä, limainen yskä ¹ , kurkun ärsytys, nenäverenvuoto ¹ , nielun punoitus	Melko harvinainen
	Paradoksaalinen bronkospasmi ¹ , astman paheneminen, suunielun kipu, nielutulehdus, nielun kuivuminen	Harvinainen
	Hengenahdistus ¹	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli ¹ , suun kuivuminen, dysfagia ¹ , pahoinvointi, dyspepsia ¹ , polttava tunne huulilla ¹ , hammaskaries ¹ , (aftainen) suutulehdus	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma ¹ , nokkosihottuma, kutina, liukahikoilu 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 Trydonis-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), kammiolisälyönnit, nodaalirytmii.

Glykopyrroonium

Glaukooma, eteisvärinä, takykardia, palpitaatiot, suun kuivuminen, hammaskaries, virtsaamisvaikeudet, virtsaumpi, virtsatieinfektio.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Trydonis-valmisteiden yliannostus voi aiheuttaa merkkejä ja oireita johtuen kunkin yksittäisen aineosan farmakologisista 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 lääkkeet yhdistettynä kolinergisiin lääkeaineisiin, sis. kolmoisyhdistelmähoidon kortikosteroidien kanssa, ATC-koodi: R03AL09.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Trydonis sisältää beklometasonidipropionaattia, formoterolia ja glykopyrrooniumia (BDP/FF/G) kuivassa jauheessa muodostaen erittäin hienojakoista hiukkasista koostuvan, erittäin hienojakoisen aerosolin, jossa kaikki kolme ainesosaa kulkeutuvat yhdessä. Trydonis-valmisteiden 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 Trydonis-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. Ne sitoutuvat sytoplasmien 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.

Glykopyrronium

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Trydonis-inhalaatiojauhe

Trydonis-inhalaatiojauheen kehitysohjelma tehtiin BDP/FF/G 88/5/9-valmisteella ja siihen kuului 4 viikon pituinen non-inferioriteettitutkimus. TRI-D-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kaksoislumetekniikalla toteutettu, aktiivikontrolloitu, kolmen eri annostuksen vaihtovuoroinen monikeskustutkimus, jossa verrattiin keskenään kolmea 4 viikon pituista hoitajaksoa. Vertailut hoidot olivat BDP/FF/G-inhalaatiojauhe, BDP/FF/G-inhalaatiosumute ja kiinteäannoksinen 100/6 mikrogramman beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmä inhalaatiosumutteena, liuos. Kukin hoito annettiin vakaassa tilassa olevaa keskivaikeaa tai vaikeaa keuhkoahtaumatautia sairastaville potilaille 2 inhalaationa kahdesti päivässä, ja hoitajaksojen välissä pidettiin kahden viikon pituinen lääkityskatko. Tehoa koskevat ensisijaiset päätetapahtumat olivat ajan suhteen normalisoidun FEV₁ AUC_{0-12h}-arvon ja FEV₁-pohja-arvon (trough-arvon) muutokset lähtötilanteesta 24 tunnin kohdalla päivänä 28.

Vaikutukset keuhkojen toimintaan

366 potilasta satunnaistettiin. BDP/FF/G-inhalaatiojauheen yhdenveroisuus (non-inferiority) suhteessa BDP/FF/G-inhalaatiosumutteeseen osoitettiin molempien päätetapahtumien osalta luottamusvälin alarajan keskimääräisen muutoksen jäädessä yli yhdenveroisuuden raja-arvon (-50 ml): keskimääräiset muutokset (95 %:n CI) olivat -20 ml (-35; -6) FEV₁ AUC_{0-12h}:n osalta ja 3 ml (-15; 20) FEV₁-pohja-arvon (trough-arvon) osalta 24 tunnin kohdalla päivänä 28.

Sekä BDP/FF/G-inhalaatiojauhe että -inhalaatiosumute paransivat merkitsevästi FEV₁ AUC_{0-12h}-arvoa verrattuna inhalaatiosumutteena annettuun beklometasonidipropionaatin ja formoterolin kiinteäannoksiseen yhdistelmään. Inhalaatiojauhe paransi FEV₁ AUC_{0-12h}-arvoa 85 ml (95 %:n CI: 70; 99) ja inhalaatiosumute 105 ml (95 %:n CI: 90; 120) (p < 0,001 molempien osalta).

Sisäänhengitysvirtaus

Sen varmistamiseksi, ettei potilaan ikä, sairaus tai sen vaikeusaste vaikuta inhalaattorin läpi kulkevaan sisäänhengitysvirtaukseen, suoritettiin avoin lumelääketutkimus. Tämä auttoi varmistamaan, että kaikki potilaat pystyvät aktivoimaan inhalaattorin ja vapauttamaan vaikuttavan aineen. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus kussakin ikä- ja sairausryhmässä, jotka pystyivät aktivoimaan inhalaattorin. Tutkimukseen osallistui 89 potilasta, jotka olivat 5–84-vuotiaita, joiden joukossa oli myös keskivaikeaa (FEV₁ > 60 % viitearvosta) ja vaikeaa (FEV₁ ≤ 60 % viitearvosta) astmaa sairastavia potilaita sekä potilaita, joilla oli keskivaikeaa (FEV₁ ≥ 50 % viitearvosta) tai vaikeaa (FEV₁ < 50 % viitearvosta) keuhkoahtaumatauti. Kaikki potilaat pystyivät iästä, sairaudesta ja sairauden vaikeusasteesta riippumatta tuottamaan inhalaattorin aktivoimiseen riittävän sisäänhengitysvirtauksen. Lumelääkkeellä tehtiin vielä avoin lisätutkimus, jossa todettiin, että lievää tai keskivaikeaa keuhkoahtaumatautia sairastavat potilaat pystyivät toimintakyvyn rajoituksista riippumatta aktivoimaan inhalaattorin ja käyttämään sitä tehokkaasti.

Trydonis-inhalaatiosumute

Trydonis-inhalaatiosumutteen kehitysohjelma keuhkohtaumataudin hoidossa tehtiin BDP/FF/G 87/5/9 -valmisteella ja siihen kuului kaksi 52 viikon aktiivikontrolloitua tutkimusta.

TRIOLOGY-tutkimuksessa BDP/FF/G-valmistetta verrattiin kiinteään yhdistelmähoitoon, jossa annettiin beklometasonidipropionaattia ja formoterolia 100/6 mikrogrammaa kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa (1 368 satunnaistettua potilasta). TRINITY-tutkimuksessa BDP/FF/G-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 (vastaa 84,6/5,0 mikrogramman vapautunutta annosta), jota annettiin kaksi inhalaatiota kahdesti vuorokaudessa, sekä tiotropium 18 mikrogrammaa -injektiojauhe, kova kapseli, jota annettiin yksi inhalaatio kerran vuorokaudessa (2 691 satunnaistettua potilasta). TRIBUTE-tutkimuksessa BDP/FF/G-valmistetta verrattiin kiinteään annoksiseen indakateroli/glykopyrroonium 85/43 mikrogrammaa -inhalaatiojauheeseen (kova kapseli), jota annettiin yksi inhalaatio kerran vuorokaudessa (1 532 satunnaistettua potilasta).

Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden väheneminen

BDP/FF/G-hoito vähensi keskivaikeiden/vaikeiden pahenemisvaiheiden määrää 52 viikon aikana 23 %:lla kiinteään annoksiseen beklometasonidipropionaatin ja formoterolin yhdistelmään verrattuna (0,41 vs. 0,53 tapahtumaa per potilas/vuosi; $p = 0,005$), 20 %:lla tiotropiumiin verrattuna (0,46 vs. 0,57 tapahtumaa per potilas/vuosi; $p = 0,003$) ja 15 %:lla kiinteään annoksiseen indakateroli-glykopyrrooniumyhdistelmähoitoon verrattuna (0,50 vs. 0,59 tapahtumaa per potilas/vuosi; $p = 0,043$). Eroja ei havaittu verrattaessa BDP/FF/G-valmistetta kolmen lääkkeen vapaaseen yhdistelmään, joka koostui kiinteään annoksista beklometasonidipropionaatti-formoterolilyhdistelmähoidosta ja tiotropiumista (keskivaikeiden/vaikeiden pahenemisvaiheiden lukumäärät: 0,46 vs. 0,45 tapahtumaa per potilas/vuosi).

Vaikutukset keuhkojen toimintaan

Kiinteään annoksiseen beklometasonidipropionaatti-formoterolilyhdistelmähoitoon verrattuna BDP/FF/G-hoito paransi ennen annosta mitattua FEV₁-arvoa 71 ml:lla 28 päivän jälkeen, 81 ml:lla 26 hoitoviikon jälkeen ja 63 ml:lla 52 hoitoviikon jälkeen. Tiotropiumiin verrattuna BDP/FF/G-hoito paransi ennen annosta mitattua FEV₁-arvoa 51 ml:lla 26 hoitoviikon jälkeen ja 61 ml:lla 52 hoitoviikon jälkeen. Nämä parantumiset olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,001$). Kiinteään annoksiseen indakateroli-glykopyrrooniumyhdistelmähoitoon verrattuna BDP/FF/G-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 BDP/FF/G-valmistetta ja kolmen lääkkeen vapaata yhdistelmää, joka koostui kiinteään annoksista beklometasonidipropionaatti-formoterolilyhdistelmähoidosta ja tiotropiumista (3 ml:n ero ennen annosta mitatussa FEV₁ -arvossa 52 hoitoviikon jälkeen).

Vaikutus oireisiin

BDP/FF/G oli elämänlaadun paranemisen suhteen tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin kiinteään annoksinen beklometasonidipropionaatti-formoterolilyhdistelmähoito, tiotropium tai kiinteään annoksinen indakateroli-glykopyrrooniumyhdistelmähoito (Saint George Respiratory Questionnaire -kyselyn (SGRQ) kokonaispistemäärällä mitattuna).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Trydonis-valmisteen käytöstä keuhkohtaumataudin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Trydonis – kiinteä yhdistelmävalmiste

Beklometasonidipropionaatin (ja sen aktiivisen metaboliitin beklometasoni-17-monopropionaatin), formoterolin ja glykopyrrooniumbromidin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä tutkimushenkilöillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa Trydonis-inhalaatiojauhetta verrattiin inhalaatiosumutteeseen. Molemmissa lääkemuo-doissa potilaille annettiin beklometasonipropionaattia, formoterolifumaraattia ja glykopyrrooniumbromidia vahvuutena 100/6/12,5 µg/inhalaatio (8 inhalaatiota, vastaa yhteensä 800/48/100 µg:n kokonaisannosta). Suhteellista systeemistä kokonaisaltistusta arvioitiin ilman aktiivihillen ottamista, jotta saatiin huomioitua sekä keuhkoista että ruoansulatuskanavasta imeytynyt vaikuttava aine, kun taas suhteellista hyötyosuutta keuhkoissa tutkittiin aktiivihiltä ottaen sulkemaan pois vaikuttavan aineen imeytymisen ruoansulatuskanavasta. Beklometasonidipropionaatti imeytyi nopeasti, ja sekä Trydonis-inhalaatiojauhetta että inhalaatiosumutetta käytettäessä huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 10 minuuttia annoksen ottamisen jälkeen. Inhalaatiojauheen anto johti suurempaan systeemiseen kokonaisaltistukseen (1,2-kertainen C_{max} ja 2,4-kertainen AUC_{0-t}) ja hyötyosuuteen keuhkoissa (1,3-kertainen C_{max} ja 2,5-kertainen AUC_{0-t}) inhalaatiosumutteeseen verrattuna. Beklometasoni-17-monopropionaattia alkoi muodostua nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutettiin noin 15–30 minuutissa lääkevalmisteen annon jälkeen. Inhalaatiojauheen anto johti hieman pienempään systeemiseen kokonaisaltistukseen inhalaatiosumutteeseen verrattuna (C_{max} -17 % ja AUC_{0-t} -16 %), kun taas sen hyötyosuus keuhkoissa vastasi AUC_{0-t} -arvon osalta inhalaatiosumutetta ja oli C_{max} -arvon osalta hieman inhalaatiosumutetta pienempi (-13 %).

Formoteroli imeytyi nopeasti, ja sekä inhalaatiojauhetta että inhalaatiosumutetta käytettäessä huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 10 minuuttia annoksen ottamisen jälkeen. Inhalaatiojauheen anto johti suurempaan systeemiseen kokonaisaltistukseen (1,6-kertainen C_{max} ja 1,2-kertainen AUC_{0-t}) ja hyötyosuuteen keuhkoissa (1,8-kertainen C_{max} ja 1,9-kertainen AUC_{0-t}) inhalaatiosumutteeseen verrattuna.

Glykopyrrooniumbromidin farmakokineettiselle profiilille tunnusomaista oli nopea imeytyminen, ja sen huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 10 minuutissa annoksen ottamisen jälkeen sekä inhalaatiojauhetta että inhalaatiosumutetta käytettäessä. Inhalaatiojauhe ja inhalaatiosumute johtivat samankaltaiseen systeemiseen kokonaisaltistukseen, mutta inhalaatiojauhetta käytettäessä suurin pitoisuus oli 2,2-kertainen inhalaatiosumutteeseen verrattuna. Inhalaatiojauhetta käytettäessä hyötyosuus keuhkoissa oli suurempi (2,9-kertainen C_{max} ja 1,2-kertainen AUC_{0-t}).

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 Trydonis-valmisteen vaikuttaville aineille pysyy noin 2,5-kertaisena verrattuna altistukseen tyypillisellä potilaalla, jolla on mediaaniset kovariaattiarvot.

Beklometasonidipropionaatti

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 esteraasientsyymin 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 luonteenomaista 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. Beklometasonidipropionaatin 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 esteraasientsyymin välityksellä hyvin nopeasti polaariseemmiksi aineenvaihduntatuotteiksi, beklometasoni-21-monopropionaatiksi, beklometasoni-17-monopropionaatiksi ja beklometasoniksi, maksan vajaatoiminnalla ei odoteta olevan beklometasonidipropionaatin farmakokinetiikkaa ja turvallisuusprofiilia muuttavia vaikutuksia.

Formoteroli

Imeytyminen ja jakautuminen

Inhalaationa otettu formoteroli imeytyy sekä keuhkoista että ruoansulatuskanavasta. Inhalaationa annossumuttimella 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 määritetty 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 fenolihydroksyylyryhmän avulla. Glukuronidihappokongaatti on inaktiivinen. Toinen tärkeä metaboliareitti on O-demetylaatio, jota seuraa fenoli-2'-hydroksyylyryhmän 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 erittyi 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.

Glykopyrroonium

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 aktiivihäiltä) ja absoluuttinen hyötyosuus 12,8 % (ilman aktiivihäilen nauttimista), 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 infuusion (6 420 l vs. 323 l), mikä kuvastaa hitaampaa eliminaatiota inhalaation jälkeen.

Biotransformaatio

Glykopyrrooniumin metaboliareitti *in vitro* (ihmisten, koirien, rottien, hiirten ja kaniin maksan mikrosomit ja hepatosyytit) oli samanlainen eri lajeilla, ja pääasiallinen metabolinen reaktio oli fenyyli- 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

Farmakologinen turvallisuus

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

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Enintään 13 viikkoa kestäneissä toistuvan altistuksen inhalaatiotutkimuksissa, jotka tehtiin Trydonis-valmistetta käyttäen rotilla ja koirilla, pääasialliset havaitut muutokset olivat immuunijärjestelmään kohdistuneet vaikutukset (luultavasti johtuen beklometasonidipropionaatin ja sen vaikuttavan metaboliitin eli beklometasoni-17-monopropionaatin systeemisistä 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 viivästymistä 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 laktatiovaiheessa; nämä johtivat poikasten menettämiseen.

Genotoksisuus

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

Karsinogeenisuus

Trydonis-valmisteella ei ole suoritettu karsinogeenisuustutkimuksia. Rotilla tehdyssä inhalaation karsinogeenisuutta selvittäneessä 104 viikon tutkimuksessa ja transgeenisillä Tg-rasH2-hiirillä tehdyssä oraalisien annosten 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

Laktoosimonohydraatti (saattaa sisältää maitoproteiineja)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

21 kuukautta.

Pussin avaamisen jälkeen lääkevalmiste on käytettävä 6 viikon kuluessa ja säilytettävä kuivassa paikassa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä inhalaattori alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Poista pussista vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen inhalaattori, jossa on harmaa suukappaleen suojuus ja annoslaskuri. Inhalaattori koostuu kuoresta, jonka alaosassa on jäljellä olevien inhalaatioiden määrän osoittava laskuri, ja siihen kiinteästi liitetystä suojuksesta. Inhalaatiolaskurin toiminta perustuu suojuksen avaamiseen ja sulkemiseen. Kun suojuus avataan, näkyviin tulee suukappale, jonka läpi lääkevalmiste inhaloidaan.

Alaosan kuori ja suukappale on valmistettu akryylinitriilibutadieenistyreenistä, ja suojuus on valmistettu polypropeenista.

Inhalaattori on pakattu kuumasaumattuun polyamidi/alumiini/polyeteeni- (PA/Al/PE) tai polyeteeni-tereftalaatti/alumiini/polyeteeni- (PET/Al/PE) pussiin.

Pakkauskoot:

1 inhalaattorin pakkaus, jossa 120 inhalaatiota

Kerrannaispakkaus, jossa 240 inhalaatiota (2 inhalaattoria, joista kumpikin sisältää 120 inhalaatiota)

Kerrannaispakkaus, jossa 360 inhalaatiota (3 inhalaattoria, joista kukin sisältää 120 inhalaatiota)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1274/006

EU/1/18/1274/007

EU/1/18/1274/008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. huhtikuuta 2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

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 valmistusluvan 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 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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 YKSITTÄISPAKKAUKSILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trydonis 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.
Sisältää fluorattuja kasviuonekaasuja.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiosumute, liuos.

1 painepakkaus, joka sisältää **60 annosta**.
1 painepakkaus, joka 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 alle 25 °C:n lämpötilassa enintään 2 kuukauden ajan.

120 ja 180 annoksen painepakkaus:

Apteekista toimittamisen jälkeen:

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

Toimituspäivämäärä

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille.

Painepakkausta ei saa puhkaista.

Ennen toimittamista apteekista:

Säilytä jääkaapissa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Trydonis 87/5/9 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksillöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS KERRANNAISPAKKAUKSILLE (sisältää Blue Boxin)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trydonis 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.
Sisältää fluorattuja kasviuonekaasuja.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiosumute, liuos.

Kerrannaispakkaus: **240** annosta (2 painepakkausta, joissa kummassakin 120 annosta).
Kerrannaispakkaus: **360** annosta (3 painepakkausta, joissa kussakin 120 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

Apteekista toimittamisen jälkeen:

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

Toimituspäivämäärä

Merkitse apteekista toimittamisen päivämäärä myös jokaiseen yksittäiseen pakkaukseen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille.

Painepakkausta ei saa puhkaista.

Ennen toimittamista apteekista:

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Trydonis 87/5/9 mikrog

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
KERRANNAISPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (EI SISÄLLÄ BLUE BOXIA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trydonis 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.
Sisältää fluorattuja kasviuonekaasuja.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

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

Toimituspäivämäärä:**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Trydonis 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)

Trydonis 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)

Trydonis 87/5/9 mikrog

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS YKSITTÄISPAKKAUKSILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trydonis 88/5/9 mikrogrammaa inhalaatiojauhe
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi vapautunut annos sisältää 88 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 9 mikrogrammaa glykopyrroniumia.

Yksi mitattu annos sisältää 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 10 mikrogrammaa glykopyrroniumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe

1 NEXThaler-inhalaattori, joka sisältää **120 inhalaatiota**.

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

Pussin avaamisen jälkeen lääke on käytettävä 6 viikon kuluessa ja säilytettävä kuivassa paikassa.

Potilaalle: Merkitse pussin avaamispäivämäärä ja kiinnitä tämä tarra inhalaattorin pohjaan.

[Tila tarralle, jossa on seuraava teksti:]

Trydonis 88/5/9 -pussin avaamispäivämäärä: ../../..

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä inhalaattori alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Poista pussista vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1274/006 (1 inhalaattori, joka sisältää 120 inhalaatiota)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Trydonis 88/5/9 mikrog inhalaatiojauhe

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS KERRANNAISPAKKAUKSILLE (sisältää Blue Boxin)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trydonis 88/5/9 mikrogrammaa inhalaatiojauhe
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi vapautunut annos sisältää 88 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 9 mikrogrammaa glykopyrroniumia.

Yksi mitattu annos sisältää 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 10 mikrogrammaa glykopyrroniumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe

Kerrannaispakkaus: **240 inhalaatiota** (2 NEXThaler-inhalaattoria, joista kumpikin sisältää 120 inhalaatiota).

Kerrannaispakkaus: **360 inhalaatiota** (3 NEXThaler-inhalaattoria, joista kukin sisältää 120 inhalaatiota).

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

Pussin avaamisen jälkeen lääke on käytettävä 6 viikon kuluessa ja säilytettävä kuivassa paikassa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä inhalaattori alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Poista pussista vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1274/007 (2 inhalaattoria, joista kumpikin sisältää 120 inhalaatiota)
EU/1/18/1274/008 (3 inhalaattoria, joista kukin sisältää 120 inhalaatiota)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Trydonis 88/5/9 mikrog inhalaatiojauhe

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
KERRANNAISPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (EI SISÄLLÄ BLUE BOXIA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trydonis 88/5/9 mikrogrammaa inhalaatiojauhe
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi vapautunut annos sisältää 88 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 9 mikrogrammaa glykopyrroniumia.

Yksi mitattu annos sisältää 100 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 10 mikrogrammaa glykopyrroniumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe

1 NEXThaler-inhalaattori, joka sisältää **120 inhalaatiota**.

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

Pussin avaamisen jälkeen lääke on käytettävä 6 viikon kuluessa ja säilytettävä kuivassa paikassa.

Potilaalle: Merkitse pussin avaamispäivämäärä ja kiinnitä tämä tarra inhalaattorin pohjaan.

[Tila tarralle, jossa on seuraava teksti:]

Trydonis 88/5/9 -pussin avaamispäivämäärä: ../../..

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä inhalaattori alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Poista pussista vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1274/007 (2 inhalaattoria, joista kumpikin sisältää 120 inhalaatiota)
EU/1/18/1274/008 (3 inhalaattoria, joista kukin sisältää 120 inhalaatiota)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Trydonis 88/5/9 mikrog inhalaatiojauhe

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

VÄLIPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trydonis 88/5/9 mikrogrammaa inhalaatiojauhe
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe

1 NEXThaler-inhalaattori, joka sisältää **120 inhalaatiota**.

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

Pussin avaamisen jälkeen lääke on käytettävä 6 viikon kuluessa ja säilytettävä kuivassa paikassa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä inhalaattori alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Poista pussista vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INHALAATTORI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Trydonis 88/5/9 mikrog inhalaatiojauhe
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Inhalaatioon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä..

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

120 inhalaatiota

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Trydonis 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Trydonis on ja mihin sitä käytetään

Trydonis 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. Trydonis 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 Trydonis-valmistetta

Älä käytä Trydonis-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Trydonis-valmistetta käytetään ahtauttavan keuhkosairautesi 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 Trydonis-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 keuhkosairautesi 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. Keuhkosairautesi saattaa olla pahenemassa ja lääkärin on ehkä määrättävä sinulle jotakin muuta lääkettä.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Trydonis-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). Trydonis-valmisteen ja joidenkin muiden keuhkoahtaumatautilääkkeiden, 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 Trydonis-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 Trydonis-valmistetta. Jos sinulla on tai on ollut sairauksia tai allergioita, tai jos et ole varma siitä, voitko käyttää Trydonis-valmistetta, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät inhalaattoria.

Jos käytät jo Trydonis-valmistetta

Jos käytät jo Trydonis-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 Trydonis

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

Jotkin lääkkeet saattavat voimistaa Trydonis-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.

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Trydonis ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Trydonis sisältää etanolia

Trydonis sisältää 8,856 mg alkoholia (etanolia) per painallus, joka vastaa 17,712 mg per kahden painalluksen annos. Alkoholimäärä kahdessa painalluksessa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 1 ml:aa viiniä tai olutta. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

3. Miten Trydonis-valmistetta käytetään

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

Suositteltu 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 Trydonis-valmisteen tehokas beklometasonidipropionaattiannos saattaa olla pienempi kuin joidenkin muiden inhalaattorien annokset.

Antoreitti

Trydonis 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.

Trydonis-valmistetta on saatavana kolmessa pakkauskoossa:

- 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

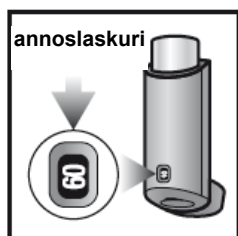
Inhalaattorin takaosassa on annososoitin, joka osoittaa, kuinka monta annosta on jäljellä. Joka kerta, kun painat painepakkausta, sumuteannos vapautuu ja osoitin liikkuu hieman. Jäljellä olevien annosten määrä näkyy 20 annoksen välein. Ole varovainen, ettei inhalaattori pääse putoamaan. Putoaminen saattaa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

Ennen inhalaattorin käyttöä

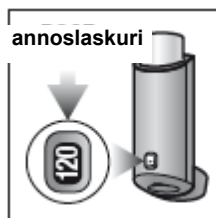
Kun käytät inhalaattoria ensimmäistä kertaa, kokeile, että se toimii kunnolla. Noudata seuraavia ohjeita.

1. Riippuen sinulle määrätyn pakkauksen koosta, tarkista, että annoslaskurissa on lukema 61 tai 121 tai että annososoittimessa on lukema 180.
2. Poista suukappaleen suojus.
3. Pidä inhalaattoria pystyasennossa 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:

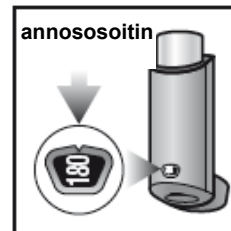
60
- kun käytetään pakkausta,
josta saadaan 60 annosta



120
- kun käytetään pakkausta,
josta saadaan 120 annosta



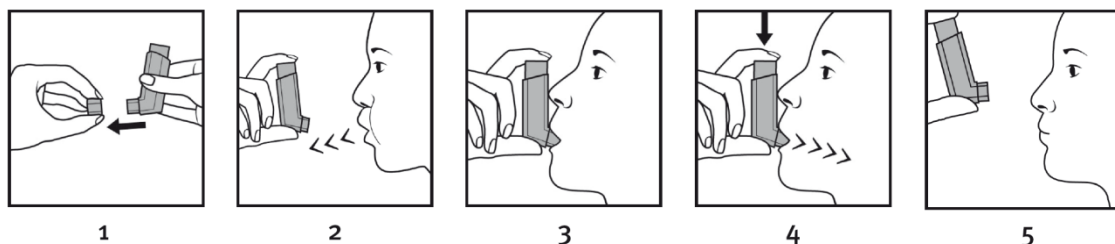
180
- kun käytetään pakkausta,
josta saadaan 180 annosta



Miten inhalaattoria käytetään

Seiso tai istu pystyasennossa, kun otat inhalaation.

TÄRKEÄÄ: Älä tee vaiheita 2-5 liian nopeasti.



1. Poista suukappaleen suojus ja tarkista, että suukappale on puhdas eikä siinä ole pölyä tai likaa.
2. Hengitä ulos mahdollisimman hitaasti ja syvästi.

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 Trydonis 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 sisäinhengityksen 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.

Trydonis-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 Trydonis-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 Trydonis-valmistetta kuin sinun pitäisi, voi esiintyä haittavaikutuksia, joita on kuvattu kohdassa 4.

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

Jos unohtat ottaa Trydonis-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 Trydonis-valmisteen käytön

On tärkeää ottaa Trydonis-valmistetta joka päivä. Älä lopeta Trydonis-valmisteen käyttöä äläkä pienennä annosta, vaikka voitisi tuntuisikin 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 Trydonis-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 Trydonis-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 valokehiä 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 Trydonis-valmistetta käyttäessäsi, sillä nämä oireet voivat viitata keuhkoinfektioon (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 sammassuussa. 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 | • kurkun ärsytys |
| • nenän sivuontelotulehdus | • nenäverenvuodot |
| • kutiava, vuotava tai tukkoinen nenä | • nielun punoitus |
| • sieni-infektiot nielussa tai ruokatorvessa | • suun kuivuminen |
| • sieni-infektiot emättimessä | • ripuli |
| • levottomuus | • nielemisvaikeudet |
| • vapina | • pahoinvointi |
| • heitehuimaus | • vatsavaivat |
| • epänormaali tai heikentynyt makuaisti | • aterianjälkeiset vatsavaivat |

- tunnottomuus
- korvatulehdus
- epäsäännöllinen sydämensyke
- muutokset EKG:ssä (sydänpölyssä)
- epätavallisen nopea sydämensyke ja sydämen rytmihäiriöt
- sydämentykytykset (sydämen epänormaalinen sykkeen aistiminen)
- kasvojen punoitus
- veren lisääntynyt virtaus elimistöön joihinkin kudoksiin
- astmakohtaus
- yskä ja limainen yskä
- polttava tunne huulilla
- hampaiden karies (hammasmäätä)
- 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 tai lisälyöntien tunne, epätavallisen hidas sydämensyke
- astman paheneminen
- verenvuoto verisuonesta sitä ympäröivään kudokseen
- verenpaineen lasku
- voimattomuus
- kipu suun takaosassa ja kurkussa
- nielutulehdus
- 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).

Trydonis 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 ärsyyntyneisyys.

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 luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Trydonis-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.

Ei saa jäätyä.

Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötiloille.

Painepakkausta ei saa puhkaista.

Ennen toimittamista apteekista:

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C).

Apteekista toimittamisen jälkeen (saatuasi lääkkeen apteekkihenkilökunnalta):

60 painalluksen painepakkaus: Säilytä inhalaattoria enintään 2 kuukauden ajan alle 25 °C:n lämpötilassa.

120 (yksittäis- tai kerrannaispakkauksesta) tai 180 painalluksen painepakkaus: Säilytä inhalaattoria enintään 4 kuukauden ajan alle 25 °C:n lämpötilassa.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Trydonis sisältää

Vaikuttavat aineet ovat: beklometasonidipropionaatti, formoterolifumaraattidihydraatti ja glykopyrroniumbromidi.

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

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

Muut aineet ovat: vedetön etanoli (ks. kohta 2), kloorivetyhappo, punneaine: norfluraani.

Tämä lääke sisältää fluorattuja kasvihuonekaasuja.

Yksi inhalaattori, jossa on 60 annosta, sisältää 6,481 g norfluraana (HFC-134a), joka vastaa 0,009 CO₂-ekvivalenttitonnia (lämmityspotentiaali GWP = 1430).

Yksi inhalaattori, jossa on 120 annosta, sisältää 10,37 g norfluraana (HFC-134a), joka vastaa 0,015 CO₂-ekvivalenttitonnia (lämmityspotentiaali GWP = 1430).

Yksi inhalaattori, jossa on 180 annosta, sisältää 14,259 g norfluraana (HFC-134a), joka vastaa 0,02 CO₂-ekvivalenttitonnia (lämmityspotentiaali GWP = 1430).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Trydonis on inhalaatiosumute, liuos.

Trydonis 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 240 annosta (2 painepakkausta; yhdestä painepakkauksesta saadaan 120 annosta) tai 360 annosta (3 painepakkausta; yhdestä painepakkauksesta saadaan 120 annosta).

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Muut tiedonlähteet

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Trydonis 88 mikrogrammaa/5 mikrogrammaa/9 mikrogrammaa inhalaatiojauhe
beklometasonidipropionaatti/formoterolifumaraattidihydraatti/glykopyrroonium
(*beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium*)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Trydonis on ja mihin sitä käytetään

Trydonis 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. Trydonis 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 Trydonis-valmistetta

Älä käytä Trydonis-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Trydonis-valmistetta käytetään ahtauttavan keuhkosairautesi 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 Trydonis-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 keuhkosairautesi 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. Keuhkosairautesi saattaa olla pahenemassa ja lääkärin on ehkä määrättävä sinulle jotakin muuta lääkettä.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Trydonis-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). Trydonis-valmisteen ja joidenkin muiden keuhkolääkkeiden, esimerkiksi diureettien (nesteentorjuntalääkkeiden) (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 Trydonis-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 Trydonis-valmistetta. Jos sinulla on tai on ollut sairauksia tai allergioita, tai jos et ole varma siitä, voitko käyttää Trydonis-valmistetta, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät inhalaattoria.

Jos käytät jo Trydonis-valmistetta

Jos käytät jo Trydonis-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 Trydonis

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

Jotkin lääkkeet saattavat voimistaa Trydonis-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.

Trydonis-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. fenelstiinin 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 haittavaikutusten 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 ahtauttavan keuhkosairauden hoitoon käytettävien lääkkeiden (teofylliinin, aminofylliinin tai kortikosteroidien) ja diureettien kanssa voi myös aiheuttaa kaliumarvojen laskua.
- joidenkin nukutusaineiden kanssa voi lisätä sydämen rytmihäiriöiden riskiä.

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Trydonis ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Trydonis sisältää laktoosia

Laktoosi sisältää pieniä määriä maitoproteiineja, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Trydonis-valmistetta käytetään

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

Suositteltu annos on kaksi inhalaatiota aamulla ja kaksi inhalaatiota 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 ahtauttavan keuhkosairauden hoitoon tarvittava Trydonis-valmisteen tehokas beklometasonidipropionaattiannos saattaa olla pienempi kuin joidenkin muiden inhalaattorien annokset.

Antoreitti

Trydonis on tarkoitettu inhalaatioon.

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

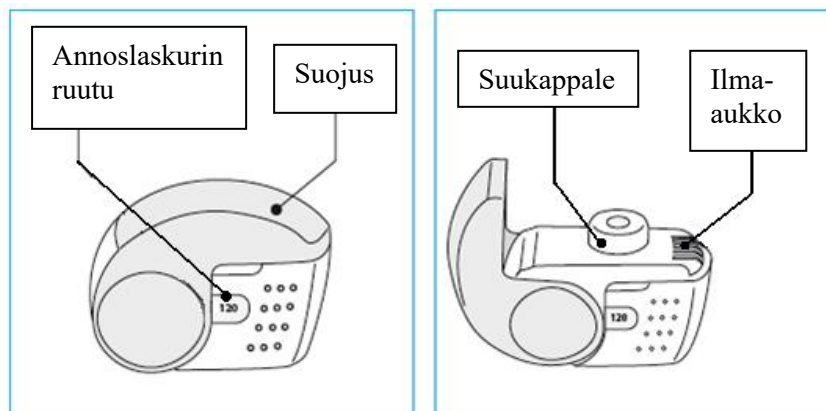
Käyttöohjeet

Lisätietoa tämän pakkauksen sisällöstä, ks. kohta 6.

Jos pakkauksen sisältö ei vastaa kohdassa 6 olevaa kuvausta, palauta inhalaattori paikkaan, josta sen sait ja hanki uusi.

- **Älä** ota inhalaattoria pussista, jollet aio käyttää sitä heti.
- Käytä inhalaattoria vain tämän ohjeen mukaisesti.
- Pidä suojus suljettuna, kunnes otat annoksen.
- Säilytä inhalaattori käyttökertojen välillä puhtaassa ja kuivassa paikassa.
- **Älä** irrota inhalaattorin osia toisistaan mistään syystä.

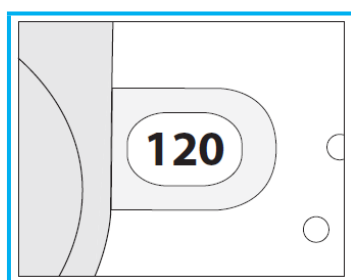
A. Inhalaattorin tärkeimmät osat



Inhalaattorin käytössä on kolme vaihetta: avaa, inhaloi, sulje.

B. Ennen uuden inhalaattorin käyttöä

- 1. Avaa pussi ja ota inhalaattori pussista.**
 - Älä käytä inhalaattoria, jos pussi on avautunut tai rikki. Palauta inhalaattori apteekkiin ja hanki uusi.
 - Kirjoita pakkauksen etikettiin päivämäärä, jolloin avasit pussin.
- 2. Tarkista inhalaattori.**
 - Jos inhalaattori näyttää rikkoutuneelta tai vaurioituneelta, palauta se apteekkiin ja hanki uusi.
- 3. Tarkista annoslaskurin ruutu. Jos inhalaattori on vielä käyttämätön, ruudussa näkyvä lukema on 120.**
 - Älä käytä inhalaattoria, jos lukema on pienempi kuin 120. Palauta inhalaattori apteekkiin ja hanki uusi.

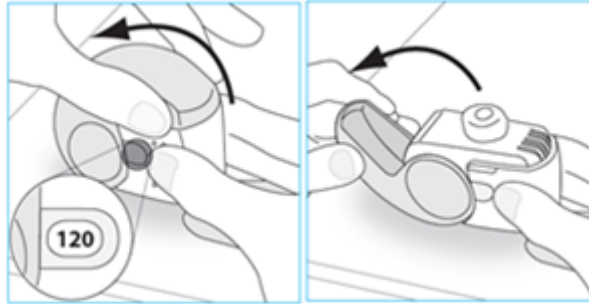


C. Näin käytät inhalaattoria

C.1. Avaaminen

- 1. Pidä inhalaattoria tukevasti pystyasennossa.**
- 2. Tarkista jäljellä olevien annosten lukumäärä: jos lukema on 1–120, annoksia on jäljellä.**
 - Jos annoslaskurin ruudussa näkyvä lukema on 0, annoksia ei ole jäljellä. Hävitä inhalaattori ja hanki uusi.

3. Avaa suojus kokonaan.

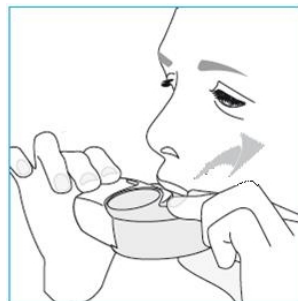


- 4. Ennen inhalaatiota hengitä ulos niin kauan kuin tuntuu hyvältä.**
- Älä hengitä ulos inhalaattorin kautta.

C.2. Inhalointi

Jos mahdollista, seiso tai istu pystyasennossa, kun otat inhalaation.

- 1. Nosta inhalaattori huulillesi ja sulje huulet suukappaleen ympärille.**
 - Älä tuki ilma-aukkoa, kun pitelet inhalaattoria.
 - Älä hengitä sisään ilma-aukon kautta.
- 2. Hengitä sisään voimakkaasti ja syvään suun kautta.**
 - Saatat tuntea suussasi aineen maun, kun otat annoksen.
 - Saatat kuulla tai tuntea naksahduksen, kun otat annoksen.
 - Älä hengitä sisään nenän kautta.
 - Älä ota inhalaattoria suustasi inhalaation aikana.

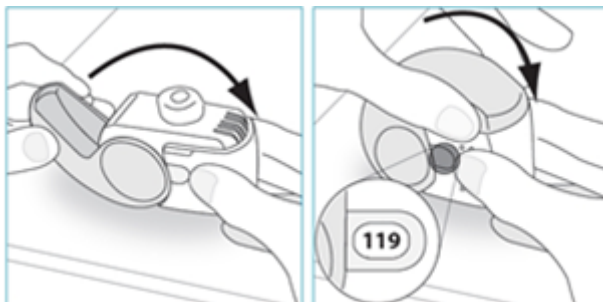


- 3. Ota inhalaattori pois suusta.**
 - 4. Pidätä hengitystäsi 5–10 sekunnin ajan tai niin pitkään, kuin tuntuu hyvältä.**
 - 5. Hengitä hitaasti ulos.**
 - Älä hengitä ulos inhalaattorin kautta.
- Jos et ole varma, oletko saanut oikean annoksen, ota yhteys apteekkihenkilökuntaan tai lääkäriin.

C.3. Sulkeminen

- 1. Laita inhalaattori taas pystyasentoon ja sulje suojus kokonaan.**

2. Tarkista, että annoslaskurin lukema on vähentynyt yhdellä.



- Jos et ole varma, onko annoslaskuri liikkunut yhden inhalaation jälkeen, odota kunnes on seuraavan annoksesi aika ja ota se normaalisti. Älä ota ylimääräistä annosta.

3. Jos tarvitset toisen annoksen, toista vaiheet C.1–C.3.

D. Puhdistaminen

- Inhalaattoria ei yleensä tarvitse puhdistaa.
- Tarvittaessa voit puhdistaa inhalaattorin kuivalla liinalla tai paperipyyhkeellä käytön jälkeen.
 - Älä käytä puhdistukseen vettä tai muuta nestettä. Älä kastele inhalaattoria.

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

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

Jos unohtat ottaa Trydonis-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 Trydonis-valmisteen käytön

On tärkeää ottaa Trydonis-valmistetta joka päivä. Älä lopeta Trydonis-valmisteen käyttöä äläkä pienennä annosta, vaikka voitisi tuntuisikin 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 Trydonis-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 Trydonis-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 valokehiä 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 Trydonis-valmistetta käyttäessäsi, sillä nämä oireet voivat viitata keuhkoinfektioon (voi esiintyä enintään 1:llä 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 sammassuussa. 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 | • kurkun ärsytys |
| • nenän sivuontelotulehdus | • nenäverenvuodot |
| • kutiava, vuotava tai tukkoinen nenä | • nielun punoitus |
| • sieni-infektiot nielussa tai ruokatorvessa | • suun kuivuminen |
| • sieni-infektiot emättimessä | • ripuli |
| • levottomuus | • nielemisvaikeudet |
| • vapina | • pahoinvointi |
| • heitehuimaus | • vatsavaivat |
| • epänormaali tai heikentynyt makuaisti | • aterianjälkeiset vatsavaivat |
| • tunnottomuus | • polttava tunne huulilla |
| • korvatulehdus | • hampaiden karies (hammasmäätä) |
| • epäsäännöllinen sydämensyke | • ihottuma, nokkosihottuma, ihon kutina |
| • muutokset EKG:ssä (sydänpölyssä) | • suun limakalvojen tulehdus, johon voi |
| • epätavallisen nopea sydämensyke ja sydämen rytmihäiriöt | liittyä haavaumia |
| • sydämentykytykset (sydämen epänormaalien sykkeiden aistiminen) | • lisääntynyt hikoilu |
| • kasvojen punoitus | • lihaskouristukset ja lihassärky |
| • veren lisääntynyt virtaus elimistön joihinkin kudoksiin | • kipu käsivarsissa tai jaloissa |
| • astmakohtaus | • rintakehän lihas-, luu- tai nivelkipu |
| • yskä ja limainen yskä | • 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 tai lisälyöntien tunne, epätavallisen hidas sydämensyke
- astman paheneminen
- verenvuoto verisuonesta sitä ympäröivään kudokseen
- verenpaineen lasku
- voimattomuus
- kipu suun takaosassa ja kurkussa
- nielutulehdus
- 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 sameneminen (kaihi).

Trydonis 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. Trydonis-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.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ota inhalaattori pussista vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa.

Pussin avaamisen jälkeen lääke on käytettävä 6 viikon kuluessa ja säilytettävä kuivassa paikassa. Merkitse ulkopakkauksessa olevaan tarraan päivämäärä, jolloin avasit pussin, ja kiinnitä tarra inhalaattorin pohjaan.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Trydonis sisältää

Vaikuttavat aineet ovat: beklometasonidipropionaatti, formoterolifumaraattidihydraatti ja glykopyrrooniumbromidi.

Yksi vapautunut annos (suukappaleesta lähtevä annos) sisältää 88 mikrogrammaa beklometasonidipropionaattia, 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 9 mikrogrammaa glykopyrrooniumia (11 mikrogrammaa glykopyrrooniumbromidia).

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

Muut aineet ovat: laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2) ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Trydonis on valkoinen tai lähes valkoinen inhalaatiojauhe.

Se toimitetaan valkoisessa NEXThaler-inhalaattorissa, jossa on harmaa suukappaleen suojuus ja annoslaskuri.

Jokainen inhalaattori on pakattu kuumasaumauksella suljettuun suojaussiin.

Trydonis on saatavilla pakkauksessa, joka sisältää yhden inhalaattorin, tai kerrannaispakkauksissa, jotka sisältävät kaksi tai kolme inhalaattoria, joista kukin sisältää 120 inhalaatiota (120, 240 tai 360 inhalaatiota).

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Valmistaja

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

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