

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Trimbow 88 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram inhalationspulver.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (dosen som lämnar munstycket) innehåller 88 mikrogram beklometasondipropionat (*beclometasoni dipropionas*), 5 mikrogram formoterol som formoterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*) och 9 mikrogram glykopyrronium (*glycopyrronium*) (som 11 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Varje uppmätt dos innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterol som formoterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium (som 12,5 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje inhalation innehåller 9,9 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver.

Vitt eller nästan vitt pulver i en vit inhalator (NEXThaler).

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Underhållsbehandling hos vuxna patienter med måttlig till svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som inte uppnår adekvat kontroll med en kombination av inhalationssteroid och långverkande beta2-agonist eller en kombination av en långverkande beta2-agonist och långverkande muskarin-antagonist (för effekt på symptom- och exacerbationskontroll se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är två inhalationer två gånger dagligen. Maximal dos är två inhalationer två gånger dagligen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (65 år och äldre).

Nedsatt njurfunktion

Trimbrow kan användas vid den rekommenderade dosen till patienter med lindrigt (glomerulär filtrationshastighet [GFR] ≥ 50 till < 80 ml/min/1,73 m²) till måttligt (GFR ≥ 30 till < 50 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion. Användning till patienter

med svårt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller dialyskrävande terminal njursvikt ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), särskilt associerad med avsevärd viktninskning, ska endast övervägas om den förväntade nyttan uppväger den möjliga risken (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga relevanta uppgifter om användning av Trimbow för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (klassad som Child-Pugh klass C) och läkemedlet bör användas med försiktighet för dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Trimbow för en pediatrik population (under 18 år) för indikationen KOL.

Administreringsätt

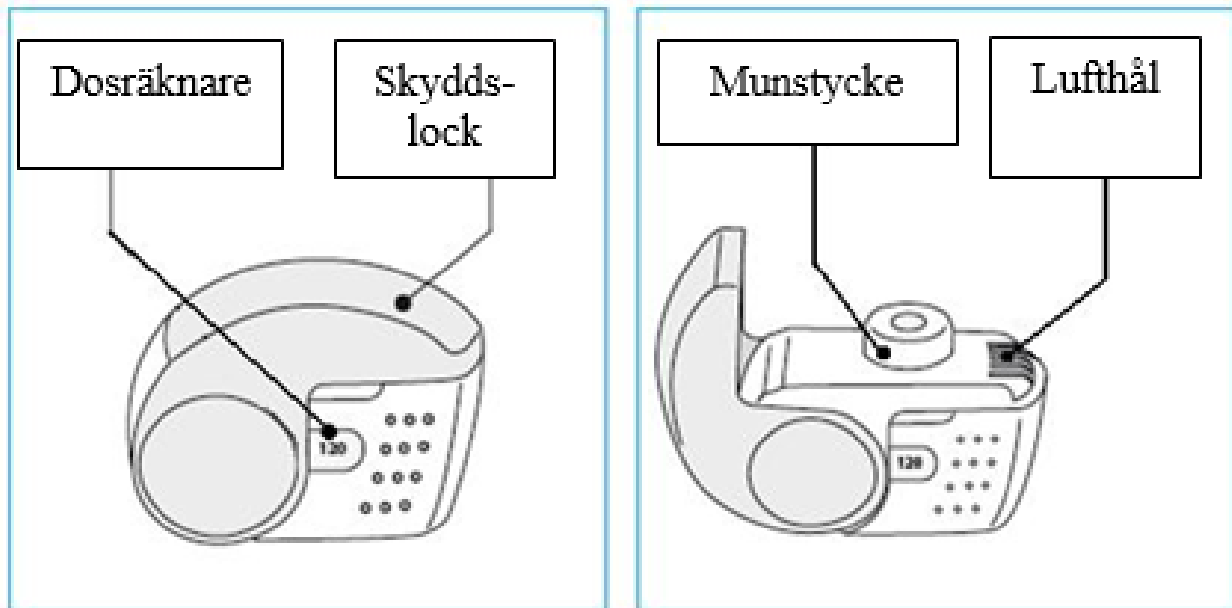
Användning för inhalation.

Inhalatorn är en andningsdriven inhalator. För att säkerställa korrekt administrering av läkemedlet ska läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal visa patienten hur inhalatorn används, och även regelbundet kontrollera att patienten inhalerar på rätt sätt (se "*Bruksanvisning*" nedan).

Patienten ska uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant och följa bruksanvisningen i den.

Patienten ska skölja munnen, gurgla med vatten utan att svälja eller borsta tänderna efter varje inhalering (se även avsnitt 4.4).

Bruksanvisning



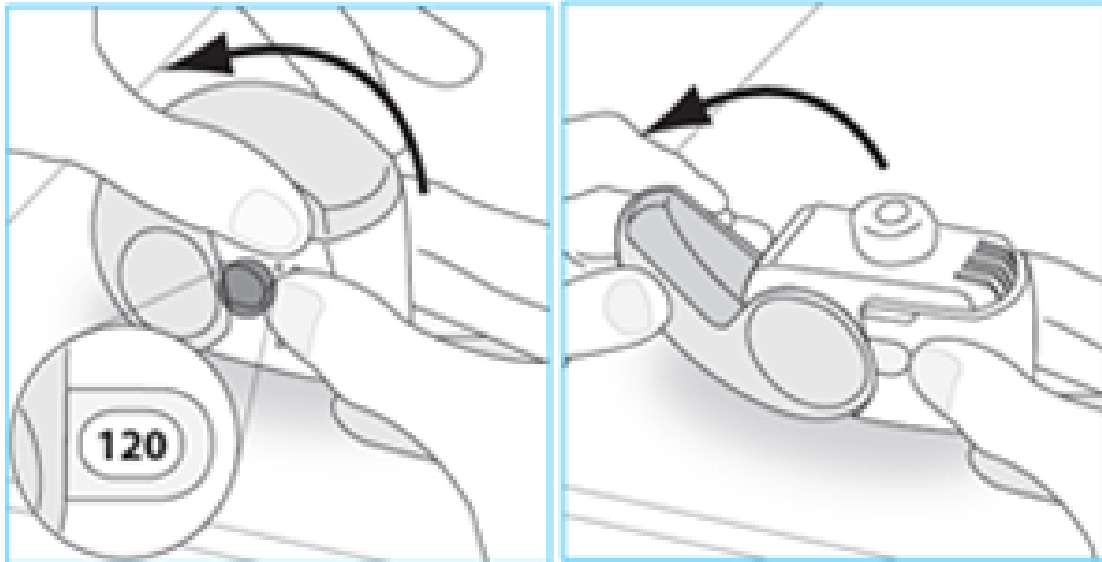
Informera patienten vid användning av en ny inhalator

- Om skyddspåsen inte är förseglad eller är skadad eller om inhalatorn visar tecken på skada eller är trasig ska patienten lämna tillbaka den till den apotekspersonal som tillhandahöll den och byta ut den till en ny.
- Patienten ska anteckna datumet då skyddspåsen öppnades på etiketten på kartongen.
- Dosräknaren måste visa "120". Om siffran är lägre än "120" måste patienten lämna tillbaka inhalatorn till personen som tillhandahöll den och byta ut den till en ny.

Så här används inhalatorn

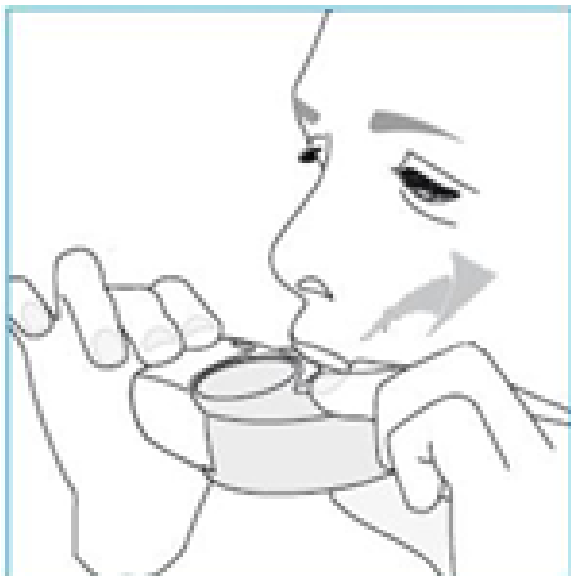
Patienten ska stå eller sitta upprätt när de inhalerar från inhalatorn. Nedanstående steg ska följas.

1. Patienten ska hålla inhalatorn upprätt, kontrollera antalet doser (en siffra mellan "1" och "120" visar att det finns doser kvar) och öppna skyddslocket helt.

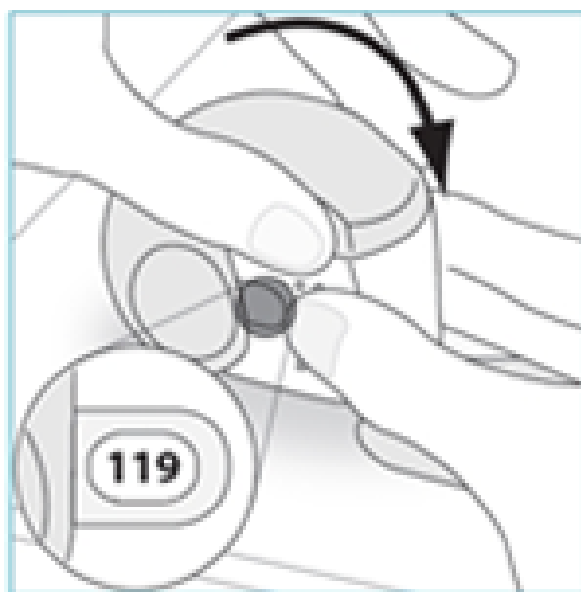
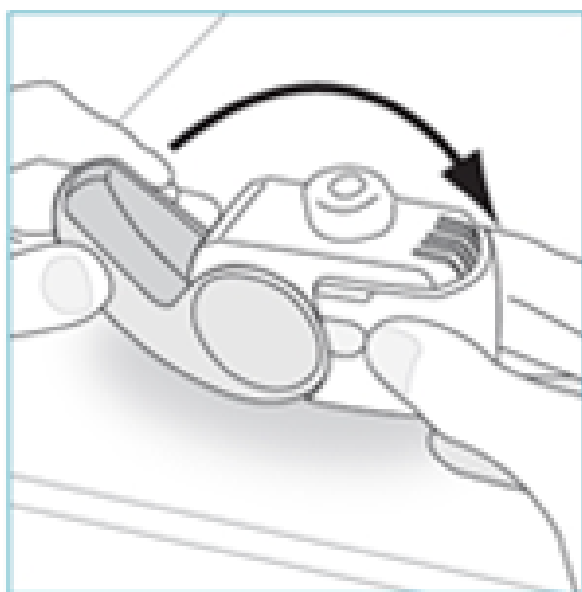


2. Patienten ska andas ut långsamt och så djupt som känns bra för att tömma lungorna.
3. Patienten ska sluta läpparna runt munstycket, utan att täcka för lufthålet eller inhalera i lufthålet.
4. Patienten ska andas in kraftigt och djupt genom munnen. Han/hon kan känna en smak eller höra eller känna ett klick när

dosen tas.



5. Patienten ska sedan ta ut inhalatorn ur munnen, hålla andan så länge som känns bra (5-10 sekunder) och sedan andas ut långsamt. Patienten ska inte andas ut i inhalatorn.
6. Efter användning ska patienten vända tillbaka inhalatorn till upprätt läge, stänga skyddslocket helt och kontrollera dosräknaren för att säkerställa att den har räknat ner med en dos.



7. Om ytterligare en dos ska tas, ska patienten upprepa steg 1-6.

OBS! Antalet inhalationer som visas i fönstret på höljet räknar inte ner när skyddslocket stängs om patienten inte har inhalerat genom inhalatorn. Patienten ska uppmanas att endast öppna inhalatorns skyddslock när det behövs. Om patienten har öppnat inhalatorn men inte inhalerat och skyddslocket stängs går dosen tillbaka till pulverbehållaren i inhalatorn och nästa dos kan inhaleras säkert.

Rengöring

Regelbunden rengöring av inhalatorn är vanligtvis inte nödvändig. Patienten kan rengöra inhalatorn efter användning med en torr trasa eller pappershandduk, men inte med vatten eller andra vätskor.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ej för akut användning

Detta läkemedel är inte avsett för behandling av akuta episoder av bronkospasm eller en akut exacerbation av sjukdom (dvs. vidbehovsbehandling).

Överkänslighet

Omedelbara överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering. Om tecken på allergiska reaktioner uppstår, särskilt angioödem (inklusive andningssvårigheter eller sväljsvårigheter,

svullnad av tunga, läppar och ansikte), urtikaria eller hudutslag, ska behandlingen sättas ut omedelbart och alternativ behandling sättas in.

Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm kan förekomma med omedelbar ökning av väsande andning och andnöd efter dosering. Den ska behandlas omedelbart med en snabbverkande inhalerad bronkdilaterare (vidbehovsläkemedel). Behandlingen ska sättas ut omedelbart, patienten utvärderas och alternativ behandling sättas in vid behov.

Försämrad sjukdom

Rekommendationen är att behandling inte bör avbryts abrupt. Om behandlingen inte har någon effekt ska patienten fortsätta behandlingen men uppsöka läkare. Ökad vidbehovsanvändning av bronkdilaterare tyder på en försämring av den underliggande sjukdomen och motiverar en omprövning av behandlingen. Plötslig eller progressiv försämring av symtomen är potentiellt livshotande och patienten ska genomgå akut medicinsk utvärdering.

Kardiovaskulära effekter

På grund av den långverkande beta2-agonisten och den långverkande muskarinantagonisten ska Trimbow användas med försiktighet till patienter med hjärtarytmier, särskilt atrioventrikulärt block av tredje graden och takyarytmier (accelererade och/eller oregelbundna hjärtslag, inklusive förmaksflimmer), idiopatisk subvalvulär aortastenosis, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, svår hjärtsjukdom (särskilt akut

hjärtinfarkt, ischemisk hjärtsjukdom, kronisk hjärtsvikt), ocklusiva vaskulära sjukdomar (särskilt arterioskleros), arteriell hypertoni och aneurysm.

Försiktighet bör även iakttas vid behandling av patienter med känd eller misstänkt förlängning av QTc-intervallet (QTc > 450 millisekunder för män eller > 470 millisekunder för kvinnor), antingen medfödd eller inducerad av läkemedel. Patienter diagnostiserade med de beskrivna kardiovaskulära tillstånden uteslöts från kliniska studier med Trimbaw.

Om anestesi med halogenerade anestesimedel planeras ska det säkerställas att Trimbaw inte administreras under minst 12 timmar före start av anestesi, eftersom risk för hjärtarytmier föreligger.

Försiktighet krävs även vid behandling av patienter med tyreotoxikos, diabetes mellitus, feokromocytom och obehandlad hypokalemi.

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalationssteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalationssteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

Systemiska kortikosteroideffekter

Systemiska effekter kan förekomma med alla inhalationssteroider, särskilt vid höga doser ordinerade under längre perioder. Den dagliga dosen av Trimbaw motsvarar en medelhög dos inhalationssteroid; det är dessutom mycket mindre troligt att dessa effekter uppstår än med orala kortikosteroider. Följande systemiska effekter kan uppstå: Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, tillväxthämning, minskad bentäthet och, mer sällsynt, olika psykologiska eller beteendemässiga reaktioner, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression (särskilt hos barn). Därför är det viktigt att patienten kontrolleras regelbundet.

Trimbaw bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos och till patienter med svamp- och virusinfektioner i luftvägarna.

Hypokalemi

Behandling med beta2-agonist kan orsaka potentiellt allvarlig hypokalemi, som riskerar att leda till negativa kardiovaskulära

effekter. Särskild försiktighet rekommenderas för patienter med svår sjukdom eftersom denna effekt kan förstärkas vid hypoxi. Hypokalemi kan även förstärkas vid samtidig behandling med andra läkemedel som kan inducera hypokalemi, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika (se avsnitt 4.5).

Försiktighet rekommenderas även när flera kortverkande bronkdilaterare används. Det rekommenderas att kaliumnivåer i serum kontrolleras i sådana situationer.

Hyperglykemi

Inhalation av formoterol kan orsaka en ökning av blodglukosnivåer. Därför ska blodglukosnivån kontrolleras enligt fastställda riktlinjer för patienter med diabetes.

Antikolinerg effekt

Glykopyrronium bör användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller urinretention.

Patienten ska informeras om tecken och symtom på akut trångvinkelglaukom och ska uppmanas att avbryta behandlingen och kontakta läkare omedelbart om något av dessa tecken eller symtom utvecklas.

Dessutom rekommenderas inte långvarig samtidig administrering med andra antikolinerga läkemedel på grund av den antikolinerga effekten av glykopyrronium (se avsnitt 4.5).

Patienter med svårt nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med dialyskrävande terminal njursvikt, särskilt associerad med

betydande viktninskning, ska Trimbow endast användas om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska övervakas för tecken på potentiella biverkningar.

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska Trimbow endast användas om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska övervakas för tecken på potentiella biverkningar.

Förebyggande av orofaryngeala infektioner

För att minska risken för orofaryngeal candidainfektion bör patienter uppmanas att skölja munnen, gurgla med vatten utan att svälja det eller borsta tänderna efter inhalation av den ordinerade dosen.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Laktosinnehåll

Detta läkemedel innehåller laktos.

Laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Eftersom glykopyrronium huvudsakligen elimineras via njurarna kan läkemedelsinteraktion potentiellt inträffa med läkemedel som påverkar renala utsöndringsmekanismer (se avsnitt 5.2). Effekten av hämning av organisk katjontransport (med cimetidin som probhämmare av transportproteinerna OCT2 och MATE1) i njurarna på dispositionen av inhalerat glykopyrronium ledde till en begränsad ökning med 16 % av total systemisk exponering (AUC_{0-t}) och en liten minskning av njurclearance med 20 % vid samtidig administrering av cimetidin.

Beklometason är mindre beroende av CYP3A-metabolism än vissa andra kortikosteroider och interaktioner är i allmänhet osannolika. Risken för systemiska effekter vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (t.ex. ritonavir, kobicistat) kan dock inte uteslutas, och därför rekommenderas försiktighet och lämplig övervakning vid samtidig användning med sådana läkemedel.

Farmakodynamiska interaktioner

Relaterade till formoterol

Icke-kardioselektiva betablockerare (inklusive ögondroppar) ska undvikas hos patienter som tar inhalerat formoterol. Om de

administreras av starka medicinska skäl kommer effekten av formoterol att minska eller utebli helt.

Samtidig användning av andra beta-adrenerga läkemedel kan potentiellt ha additiva effekter och därför krävs försiktighet när andra beta-adrenerga läkemedel föreskrivs samtidigt med formoterol.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, antihistaminer, monoaminoxidashämmare, tricykliska antidepressiva medel och fenotiaziner kan förlänga QT-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier. Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol försämra hjärttoleransen för beta2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare, inklusive medel med likartade egenskaper som t.ex. furazolidon och prokarbazin, kan ge upphov till hypertensiva reaktioner.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som får samtidig anestesi med halogenerade kolväten.

Samtidig behandling med xantinderivat, steroider eller diuretika kan förstärka en möjlig hypokalemisk effekt av beta2-agonister (se avsnitt 4.4). Hypokalemi kan öka benägenheten för arytmier hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

Relaterade till glykopyrronium

Långvarig samtidig administrering av Trimbrow och andra antikolinerga läkemedel har inte studerats och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Trimbrow i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det är känt att glukokortikoider orsakar effekter i den tidiga gestationsfasen, medan beta2-sympatomimetika som formoterol har tokolytiska effekter. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Trimbrow under graviditet och förlossning.

Trimbrow bör endast användas under graviditet om den förväntade nyttan för patienten uppväger den möjliga risken för fostret. Spädbarn och nyfödda som fötts av kvinnor som får avsevärda doser ska observeras för tecken på binjuresuppression.

Amning

Det finns inga relevanta kliniska data om användning av Trimbrow under amning.

Glukokortikoider utsöndras i bröstmjolk. Det är rimligt att anta att beklometasondipropionat och dess metaboliter också utsöndras i bröstmjolk.

Det är okänt om formoterol eller glykopyrronium (inklusive metaboliter) utsöndras i bröstmjolk men de har detekterats i mjölk från digivande djur. Antikolinergika som glykopyrronium skulle kunna undertrycka mjölkproduktionen.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Trimbrow efter att man tagit

hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga specifika studier har utförts med Trimbow med avseende på säkerhet för fertilitet. Djurstudier har visat försämrad fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trimbow har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I en 4-veckorstudie var säkerhetsprofilen för Trimbow inhalationspulver liknande den som sågs för Trimbow inhalationsspray.

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste rapporterade biverkningarna med Trimbow inhalationsspray hos patienter med KOL eller astma är dysfoni (0,3 % respektive 1,5 %) och oral candidainfektion (0,8 % respektive 0,3 %), som vanligtvis förknippas med inhalationssteroider, muskelspasmer (0,4 % respektive 0,2 %), som härrör från den långverkande beta2-agonistkomponenten, samt muntorrhet (0,4 % respektive 0,5 %), som är en typisk antikolinerg effekt. På liknande sätt rapporterades muntorrhet hos 2 patienter (0,6 %) med Trimbow inhalationspulver. Astmapatienter tenderar att främst drabbas av biverkningar under de första 3 månaderna efter

behandlingsstart och mindre ofta efter en längre tids användning (efter 6 månaders behandling).

Biverkningar i tabellform

Biverkningar associerade med beklometasondipropionat/formoterol/glykopyrronium som uppstått under kliniska studier och efter marknadsföring, såväl som biverkningar som anges för de enskilda marknadsförda komponenterna, anges nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
	Pneumoni (hos KOL-patienter), faryngit, oral candidainfektion, urinvägsinfektion ¹ , nasofaryngit ¹	Vanliga
	Influensa ¹ , oral svampinfektion, orofaryngeal candidainfektion, esofageal candidainfektion, fungal (oro)faryngit, sinuit ¹ , rinit ¹ , gastroenterit ¹ , vulvovaginal candidainfektion ¹	Mindre vanliga

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Infektion i nedre andningsvägar (svamp)	Sällsynta
	Blodet och lymfsystemet	Granulocytopeni ¹
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni ¹	Mycket sällsynta
	Immunsystemet	Allergisk dermatit ¹
Överkänslighetsreaktioner inklusive erytem, ödem i läppar, ansikte, ögon och svalg		Sällsynta
Endokrina systemet	Binjuresuppression ¹	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi, hyperglykemi	Mindre vanliga
	Minskad aptit	Sällsynta
Psykiska störningar	Rastlöshet ¹	Mindre vanliga
	Psykomotorisk hyperaktivitet ¹ , sömnstörningar ¹ , oro, depression ¹ , aggression ¹ , beteendeförändringar (huvudsakligen hos barn) ¹	Ingen känd frekvens
	Sömlöshet	Sällsynta
	Huvudvärk	Vanliga

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Tremor, yrsel, dysgeusi ¹ , hypoestesi ¹	Mindre vanliga
	Hypersomni	Sällsynta
Ögon	Dimsyn ¹ (se även avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
	Glaukom ¹ , katarakt ¹	Mycket sällsynta
Öron och balansorgan	Otosalpingit ¹	Mindre vanliga
Hjärtat	Förmaksflimmer, förlängt QT-intervall på EKG, takykardi, takyarytmi ¹ , hjärtklappningar	Mindre vanliga
	Angina pectoris (stabil ¹ och instabil), extrasystolier (ventrikulära ¹ och supraventrikulära), nodal rytm, sinusbradykardi	Sällsynta
Blodkärl	Hyperemi ¹ , rodnande ¹ , hypertoni	Mindre vanliga
	Extravasering	Sällsynta
	Dysfoni	Vanliga
	Status asthmaticus ¹ , hosta, produktiv hosta ¹ , halsirritation,	

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	näsblod ¹ , faryngealt erytem	Mindre vanliga
	Paradoxal bronkospasm ¹ , exacerbation av astma, orofaryngeal smärta, faryngeal inflammation, torr hals	Sällsynta
	Dyspné ¹	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré ¹ , muntorrhet, dysfagi ¹ , illamående, dyspepsi ¹ , brännande känsla i läpparna ¹ , karies ¹ , (aftös) stomatit	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag ¹ , urtikaria, pruritus, hyperhidros ¹	Mindre vanliga
	Angioödem ¹	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer, myalgi, smärta i extremitet ¹ , muskuloskeletal bröstsmärta ¹	Mindre vanliga
	Tillväxthämning ¹	Mycket sällsynta
Njuror och urinvägar	Dysuri, urinretention, nefrit ¹	Sällsynta
	Trötthet ¹	Mindre vanliga
	Asteni	Sällsynta

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem ¹	Mycket sällsynta
Undersökningar	Ökad nivå av C-reaktivt protein ¹ , ökad nivå av trombocyter ¹ , ökad nivå av fria fettsyror ¹ , ökad nivå av insulin i blodet ¹ och ökad nivå av ketonkroppar i blodet ¹ , minskning av kortisolnivån ¹	Mindre vanliga
	Blodtrycksökning ¹ , blodtryckssänkning ¹	Sällsynta
	Minskad bentäthet ¹	Mycket sällsynta

¹ Biverkningar rapporterade i produktresumén för åtminstone en av de enskilda komponenterna, men som inte observerats som biverkning under den kliniska utvecklingen av Trimbow.

Bland de observerade biverkningarna förknippas följande biverkningar vanligtvis med:

Beklometasondipropionat

Pneumoni, orala svampinfektioner, svampinfektion i nedre andningsvägar, dysfoni, halsirritation, hyperglykemi, psykiska störningar och minskad kortisolnivå, dimsyn.

Formoterol

Hypokalemi, hyperglykemi, tremor, hjärtklappningar, muskelspasmer, förlängt QT-intervall på EKG, höjt blodtryck, sänkt blodtryck, förmaksflimmer, takykardi, takyarytmi, kärlkramp (stabil och instabil), ventrikulära extraslag och nodal rytm.

Glykopyrronium

Glaukom, förmaksflimmer, takykardi, hjärtklappningar, muntorrhet, karies, dysuri, urinretention, urinvägsinfektion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Överdoser av Trimbaw kan ge upphov till tecken och symtom som beror på de enskilda komponenternas farmakologiska effekt, inklusive de som observeras vid överdosering av andra beta2-agonister eller antikolinerga medel, och överensstämmer med de

kända effekterna av inhalationssteroider (se avsnitt 4.4). Om överdosering inträffar ska patientens symtom hanteras med stödjande behandling och lämplig övervakning vid behov.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med antikolinergika inkl. trippelkombinationer med kortikosteroider. ATC-kod: R03AL09.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Trimbow innehåller beklometasondipropionat, formoterol och glykopyrronium (BDP/FF/G) i en beredning som ett torrt pulver som ger en extrafin aerosol med extrafina partiklar och samdeposition av de tre komponenterna. Aerosolpartiklarna i Trimbow är i genomsnitt mycket mindre än de partiklar som erhålls med icke-extrafina formuleringar. För beklometasondipropionat resulterar detta i en kraftfullare effekt än formuleringar som ger icke-extrafina partiklar (100 mikrogram extrafint beklometasondipropionat i Trimbow motsvarar 250 mikrogram beklometasondipropionat i en icke-extrafin formulering).

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat som inhalation i rekommenderade doser har en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungorna vilket resulterar i minskade symtom med färre biverkningar än vid systemisk administrering av kortikosteroider. Glukokortikoider används i stor utsträckning för att hämma inflammation vid kroniska inflammatoriska luftvägssjukdomar. Deras verkan medieras genom bindning av glukokortikoidreceptorer i

cytoplasman vilket resulterar i ökad transkription av gener som kodar för antiinflammatoriska protein.

Formoterol

Formoterol är en selektiv beta2-adrenerg agonist som ger en avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är snabb med ett effekttillslag inom 1-3 minuter efter inhalation och har en duration på 12 timmar efter en enkeldos.

Glykopyrronium

Glykopyrronium är en långverkande antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer (antikolinergikum) som används för inhalation som bronkdilaterande behandling. Glykopyrronium verkar genom att blockera acetylkolins bronksammandragande effekt på glattmuskelceller, och vidgar därmed luftvägarna. Glykopyrroniumbromid är en antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer som visats ha en mer än 4 gånger högre selektivitet för humana M3-receptorer än för humana M2-receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

Trimbow inhalationspulver

Utvecklingsprogrammet för Trimbow inhalationspulver genomfördes med BDP/FF/G 88/5/9 och inkluderade en 4-veckors non-inferioritetsstudie. Studie TRI-D var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, dubbeldummy, 3-vägs överkorsningsprövning (crossover) med aktiv kontroll, som jämförde 3 behandlingsperioder på 4 veckor vardera med BDP/FF/G inhalationspulver, BDP/FF/G inhalationsspray, lösning

eller en fast doskombination av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 mikrogram inhalationsspray, lösning, alla tagna som 2 inhalationer två gånger dagligen, separerade med 2 veckors wash-out-period, hos patienter med stabil, måttlig till svår KOL. De två primära effektmått var förändring från baslinjen av FEV₁ AUC_{0-12h} normaliserad över tid och dal-FEV₁ efter 24 timmar dag 28.

Effekter på lungfunktion

366 patienter randomiserades. Non-inferiority för BDP/FF/G inhalationspulver jämfört med BDP/FF/G inhalationsspray, lösning påvisades för de båda primära effektmått, med de lägre konfidensintervallsgränserna för de justerade genomsnittliga skillnaderna över non-inferiority-tröskeln på -50 ml: de justerade genomsnittliga skillnaderna (95 % KI) var -20 ml (-35; -6) för FEV₁ AUC_{0-12h}, och 3 ml (-15; 20) för dal-FEV₁ efter 24 timmar dag 28.

Både BDP/FF/G inhalationspulver och inhalationsspray, lösning gav en signifikant förbättring i FEV₁ AUC_{0-12h} jämfört med den fasta doskombinationen med beklometasondipropionat och formoterol inhalationsspray, lösning med 85 ml (95 % KI: 70; 99) respektive 105 ml (95 % KI: 90; 120) ($p < 0,001$ för båda).

Inandningsflöde

En öppen placebostudie genomfördes för att bekräfta att patientens ålder, sjukdom och sjukdomens svårighetsgrad inte påverkar inandningsflödet genom inhalatorn, och att aktivering och tillförsel av aktiva substanser från enheten således kan åstadkommas hos alla patienter. Det primära effektmåttet var andelen patienten i varje ålders- och sjukdomsgrupp som kunde aktivera inhalatorn. Åttionio patienter i åldern 5-84 år, omfattande

patienter med måttlig och svår astma ($FEV_1 > 60\%$ respektive $\leq 60\%$ förväntad) samt patienter med måttlig och svår KOL ($FEV_1 > 50\%$ respektive $\leq 50\%$ förväntad) deltog i studien. Alla patienter, oavsett ålder, sjukdom och sjukdomens svårighetsgrad, kunde generera tillräckligt inandningsflöde för att aktivera inhalatorn. I en ytterligare öppen, placebostudie kunde patienter med lindrig till svår KOL, oavsett funktionell begränsning, effektivt aktivera och använda inhalatorn.

Trimbow inhalationsspray

Utvecklingsprogrammet för Trimbow inhalationsspray för KOL genomfördes med BDP/FF/G 87/5/9 och inkluderade två 52-veckors studier med aktiv kontroll. Studien TRILOGY jämförde BDP/FF/G med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 mikrogram med två inhalationer två gånger dagligen (1 368 randomiserade patienter). Studien TRINITY jämförde BDP/FF/G med tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen. Dessutom jämfördes effekterna med en trippelkombination extempore med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 mikrogram (motsvarande en avgiven dos på 84,6/5,0 mikrogram) med två inhalationer två gånger dagligen plus tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen (2 691 randomiserade patienter). I studien TRIBUTE jämfördes BDP/FF/G med en fast kombination av indakaterol/glykopyrronium 85/43 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen (1 532 randomiserade patienter).

Minskning av KOL-exacerbationer

BDP/FF/G minskade frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer under 52 veckor med 23 % jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol (frekvens: 0,41 jämfört med 0,53 händelser per patient/år, $p = 0,005$), med 20 % jämfört med tiotropium (frekvens: 0,46 jämfört med 0,57 händelser per patient/år, $p = 0,003$) och med 15 % jämfört med en fast kombination av indakaterol och glykopyrronium (frekvens 0,50 jämfört med 0,59 händelser per patient/år, $p = 0,043$). Inga skillnader observerades vid jämförelse mellan BDP/FF/G med trippelkombinationen extempore av beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination plus tiotropium (frekvens av måttliga/svåra exacerbationer: 0,46 jämfört med 0,45 händelser per patient/år).

Effekter på lungfunktion

Jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol förbättrade BDP/FF/G FEV₁ före dos med 71 ml efter 28 dagar, med 81 ml efter 26 veckors behandling och med 63 ml efter 52 veckors behandling. Jämfört med tiotropium förbättrade BDP/FF/G FEV₁ före dos med 51 ml efter 26 veckors behandling och med 61 ml efter 52 veckors behandling. Dessa förbättringar var statistiskt signifikanta ($p < 0,001$). Jämfört med en fast kombination av indakaterol och glykopyrronium så förbättrade BDP/FF/G genomsnittlig FEV₁ före dos under den 52 veckor långa behandlingsperioden med 22 ml ($p = 0,018$). Liknande förbättring även om denna inte statistiskt signifikant observerades vecka 26 och 52.

Inga skillnader observerades vid jämförelse mellan BDP/FF/G och trippelkombinationen extempore av beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination plus tiotropium (skillnad på 3 ml i FEV₁ före dos efter 52 veckors behandling).

Symtomatiska resultat

BDP/FF/G var statistiskt signifikant överlägset en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol, tiotropium och en fast kombination av indaketerol och glykopyrronium beträffande förbättring av livskvalitet (mätt med Saint George Respiratory Questionnaire - SGRQ - total poäng).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Trimbow för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Trimbow -fast kombination

Farmakokinetiken för beklometasondipropionat (och dess aktiva metabolit beklometason-17-monopropionat), formoterol och glykopyrroniumbromid har undersökts i en farmakokinetisk studie med friska personer i vilken Trimbow inhalationspulver jämfördes med en beredning med inhalationsspray, båda tillförande beklometasondipropionat, formoterolfumarat och glykopyrroniumbromid i styrkan 100/6/12,5 µg/inhalation, (8 inhalationer motsvarande en total dos på 800/48/100 µg). Den relativa totala systemiska exponeringen utvärderades utan intag

av aktiverat kol för att kunna redovisa båda de aktiva substanser som absorberats från lungorna och från magtarmkanalen, medan den relativa biotillgängligheten i lungorna undersöktes med hjälp av intag av aktiverat kol för att utesluta absorption av aktiv substans från magtarmkanalen.

Beklometasondipropionat absorberades snabbt och visade maximal plasmakoncentration 10 minuter efter dosering för både Trimbow inhalationspulver och inhalationsspray, lösning. Administrering av inhalationspulvret resulterade i en ökad total systemisk exponering (1,2 gånger högre för C_{\max} och 2,4 gånger högre för AUC_{0-t}) och biotillgänglighet i lungorna (1,3 gånger högre för C_{\max} och 2,5 gånger högre för AUC_{0-t}) jämfört med inhalationssprayen.

Beklometason-17-monopropionat bildades snabbt och maximala plasmakoncentrationer sågs efter cirka 15-30 min efter administrering av läkemedlet. Administrering av inhalationspulvret resulterade i en något lägre total systemisk exponering jämfört med inhalationssprayen (-17 % för C_{\max} och -16 % för AUC_{0-t}) medan biotillgängligheten i lungorna var likvärdig för AUC_{0-t} men något lägre för C_{\max} (-13 %).

Formoterol absorberades snabbt med maximal plasmakoncentration 10 minuter efter administrering för både Trimbow inhalationspulver och inhalationsspray, lösning. Administrering av inhalationspulvret resulterade i en ökad total systemisk exponering (1,6 gånger högre för C_{\max} och 1,2 gånger högre för AUC_{0-t}) och biotillgänglighet i lungorna (1,8 gånger högre för C_{\max} och 1,9 gånger högre för AUC_{0-t}) jämfört med inhalationssprayen.

Glykopyrroniumbromids farmakokinetiska profil kännetecknades av en snabb absorption med maximal plasmakoncentration 10

minuter efter dosering för både inhalationspulvret och inhalationssprayen. Total systemisk exponering för inhalationspulvret var likvärdigt inhalationssprayen men var 2,2 gånger högre vid utvärdering som maximal koncentration. Biotillgängligheten i lungorna var högre för inhalationspulvret, med en 2,9 gånger högre ökning av C_{\max} och en 1,2 gånger högre ökning av AUC_{0-t} .

Effekt av nedsatt njurfunktion

Systemisk exponering (AUC_{0-t}) för beklometasondipropionat, för dess metabolit beklometason-17-monopropionat och för formoterol påverkades inte av lindrigt till svårt nedsatt njurfunktion. För glykopyrronium fanns ingen påverkan hos patienter med lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion. En ökning av total systemisk exponering på upp till 2,5 gånger observerades emellertid hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet lägre än $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) som en konsekvens av en signifikant minskning av den mängd som utsöndras i urin (en minskning med cirka 90 % av renalt clearance av glykopyrronium). Simuleringar som utfördes med en farmakokinetisk modell visade att även när kovariater hade extrema värden (kroppsvikt mindre än 40 kg och samtidig glomerulär filtrationshastighet lägre än $27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) låg exponeringen för de aktiva substanserna i Trimbow kvar inom ett intervall på cirka 2,5 gånger jämfört med exponeringen hos en typisk patient med kovariater med medianvärden.

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat är en prodrug med svag glukokortikoidreceptorbindande affinitet som hydrolyseras via esterasymer till en aktiv metabolit, beklometason-17-monopropionat, vilken har en kraftigare topikal antiinflammatorisk aktivitet jämfört med prodrugen beklometasondipropionat.

Absorption, distribution och metabolism

Inhalerat beklometasondipropionat absorberas snabbt via lungorna. Före absorption sker en omfattande omvandling till beklometason-17-monopropionat via esterasymer som finns i de flesta vävnader. Det systemiska upptaget av den aktiva metaboliten sker från lungorna (36 %) och via gastrointestinal absorption av den svalda dosen. Biotillgängligheten av svalt beklometasondipropionat är försumbar. För systemisk omvandling till beklometason-17-monopropionat resulterar emellertid i att 41 % av dosen absorberas som aktiv metabolit. Den systemiska exponeringen ökar ungefär linjärt med ökande inhalerad dos. Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation är cirka 2 % respektive 62 % av den nominella dosen för oförändrat beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat. Efter intravenös administrering karakteriseras dispositionen av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit av högt plasmaclearance (150 respektive 120 l/timme) med en liten distributionsvolym vid steady state för beklometasondipropionat (20 l) och högre vävnadsdistribution för den aktiva metaboliten (424 l). Plasmaproteinbindningen är medelhög.

Eliminering

Beklometasondipropionat utsöndras huvudsakligen via faeces till största delen som polära metaboliter. Utsöndringen av beklometasondipropionat och dess metaboliter via njurarna är försumbar. De terminala halveringstiderna är 0,5 timmar respektive 2,7 timmar för beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för beklometasondipropionat hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats men eftersom beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esterasenzymer som finns i tarmvätska, serum, lungor och lever, varvid de mer polära produkterna beklometason-21-monopropionat, beklometason-17-monopropionat och beklometason bildas, förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken och säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat.

Formoterol

Absorption och distribution

Efter inhalation absorberas formoterol från både lungor och magtarmkanal. Fraktionen av en inhalerad dos som sväljs efter administrering med en dosinhalator kan variera mellan 60 % och 90 %. Minst 65 % av den svalda fraktionen absorberas från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av oförändrad aktiv substans inträffar inom 0,5-1 timme efter oral administrering. Plasmaproteinbindningen av formoterol är 61-64 % med 34 % bundet till albumin. Bindningsmättnad uppnåddes inte i det koncentrationsintervall som förelåg vid terapeutiska doser. Halveringstiden i eliminationsfasen efter oral administrering är 2-3

timmar. Absorption av formoterol är linjär efter inhalation av 12-96 mikrogram formoterol.

Metabolism

Formoterol metaboliseras till stor del och den viktigaste metaboliseringsvägen involverar direkt konjugering vid fenol-hydroxyl-gruppen. Glukuronidsyrakonjugatet är inaktivt. Den näst viktigaste metaboliseringsvägen involverar O-demetylering följt av konjugering av fenol-2'-hydroxylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymerna CYP2D6, CYP2C19 och CYP2C9 deltar i O-demetyleringen av formoterol. Metabolismen förefaller främst ske i levern. Formoterol hämmar inte CYP450-enzymerna vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Kumulativ utsöndring av formoterol via njurarna efter en enstaka inhalation från pulverinhalator ökade linjärt i doseringsintervallet 12-96 mikrogram. I genomsnitt utsöndrades 8 % respektive 25 % av dosen som oförändrad substans respektive totalformoterol. Baserat på uppmätta plasmakoncentrationer hos 12 friska försökspersoner efter inhalation av en enstaka dos på 120 mikrogram bestämdes den genomsnittliga halveringstiden till 10 timmar. R,R- respektive S,S-enantiomererna representerade cirka 40 % respektive 60 % av oförändrad aktiv substans i urinen. Det relativa förhållandet mellan de två enantiomererna förblev konstant för det studerade doseringsintervallet och det fanns inga belägg för någon relativ ackumulering av den ena eller andra enantiomeren efter upprepad dosering. Efter oral administrering (40-80 mikrogram) hos friska försökspersoner återfanns 6-10 % av dosen som oförändrad aktiv substans i urin. Upp till 8 % av dosen återfanns som glukuronid. Totalt 67 % av en oral dos formoterol

utsöndras i urin (huvudsakligen som metaboliter) och resten i faeces. Renalt clearance av formoterol är 150 ml/min.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Formoterols farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan dock ökad exponering förväntas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Glykopyrronium

Absorption och distribution

Glykopyrronium har en kvartenär ammoniumstruktur som begränsar dess passage över biologiska membran och ger en långsam, varierande och ofullständig absorption i magtarmkanalen. Efter inhalation av glykopyrronium var biotillgängligheten i lungorna 10,5 % (med förtäring av aktivt kol) medan den absoluta biotillgängligheten var 12,8 % (utan förtäring av aktivt kol) vilket bekräftar den begränsade absorptionen i magtarmkanalen och indikerar att den systemiska exponeringen av glykopyrronium från absorption i lungorna är över 80 %. Efter upprepad inhalation av doser två gånger dagligen i intervallet 12,5 till 50 mikrogram med dosreglerad sprayinhalator hos KOL-patienter visade glykopyrronium linjär farmakokinetik med liten systemisk ackumulering vid steady state (medianackumuleringskvot 2,2-2,5). Den skenbara distributionsvolymen (V_z) av inhalerat glykopyrronium var högre jämfört med intravenös infusion (6 420 l jämfört med 323 l) vilket återspeglar den långsammare eliminering en efter inhalation.

Metabolism

Det metabola mönstret för glykopyrronium *in vitro* (levermikrosomer och hepatocyter i människor hundar, råttor, möss och kaniner) var likartat mellan arter och den huvudsakliga metabola reaktionen var hydroxyleringen på fenyl- eller cyklopentyllringarna. CYP2D6 befanns vara det enda enzym som ansvarar för metabolism av glykopyrronium.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för glykopyrronium hos friska personer var cirka 6 timmar efter intravenös injektion, medan den varierade från 5 till 12 timmar vid steady state efter inhalation hos KOL-patienter. Efter en enstaka intravenös injektion av glykopyrronium utsöndrades 40 % av dosen i urin inom 24 timmar. Hos KOL-patienter som fick upprepad administrering av inhalerat glykopyrronium två gånger dagligen varierade den fraktion av dos som utsöndrades i urin från 13,0 % till 14,5 % vid steady state. Genomsnittligt renalt clearance var likartat för alla testade doser och efter enstaka och upprepad inhalation (intervall 281-396 ml/min).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologi

I en telemetrisk inhalationsstudie på hundar var hjärt-kärlsystemet ett viktigt målorgan för akuta effekter av Trimbow (ökad hjärtfrekvens, blodtrycksfall, EKG-förändringar vid höga doser). Effekterna är sannolikt relaterade till formoterols beta2-adrenerga aktivitet och glykopyrroniums antimuskarina aktivitet. Det fanns inga belägg extra additiva effekter med trippelkombinationen i jämförelse med de enskilda komponenterna.

Allmäntoxicitet

I inhalationsstudier avseende allmäntoxicitet med Trimbow på råttor och hundar och som varade i upp till 13 veckor var de huvudsakliga förändringarna som observerades relaterade till effekter på immunsystemet (förmodligen på grund av systemiska kortikosteroideffekter av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit beklometason-17-monopropionat) och på hjärt-kärlsystemet (förmodligen relaterat till formoterols beta2-adrenererga aktivitet och glukopyrroniums antimuskarina aktivitet). Den toxikologiska profilen för trippelkombinationen återspeglar den för de enskilda komponenterna utan en åtföljande ökning i toxicitet och utan oväntade fynd.

Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Beklometasondipropionat/beklometason-17-monopropionat ansågs vara ansvarigt för reproduktionstoxikologiska effekter i råttor, t.ex. minskad dräktighetsfrekvens, minskat fertilitetsindex, tidiga embryoutvecklingsparametrar (implantationsförlust), fördröjning av benbildning och ökad förekomst av visceral missbildningar, medan tokolytiska och antimuskarina effekter, från formoterols beta2-agonistiska aktivitet och glukopyrroniums antimuskarina aktivitet, påverkade dräktiga råttor i den senare gestationsfasen och/eller den tidiga digivningsfasen vilket ledde till förlust av ungar.

Gentoxicitet

Gentoxicitet för Trimbow har inte utvärderats. I konventionella testsystem sågs dock ingen gentoxisk aktivitet hos de enskilda komponenterna.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenitetsstudier har utförts med Trimbow. I en 104-veckors inhalationsstudie på råttor och en 26-veckors oral studie på transgena Tg-rasH2-möss sågs dock ingen karcinogen potential och publicerad data från långtidsstudier genomförda med beklometasondipropionat och formeterolfumarat på råttor tyder inte på en kliniskt relevant karcinogen potential.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (kan innehålla mjölkprotein)

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

21 månader.

Efter att skyddspåsen öppnats ska läkemedlet förvaras torrt och användas inom 6 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara inhalatorn i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Öppna inte skyddspåsen förrän precis innan det första användningstillfället.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Inhalatorn är en vit inhalator med ett grått skyddslock över munstycket och en räknare för inhalationerna. Den består av ett omgivande hölje som omfattar ett nedre skal med en räknare som visar antalet återstående inhalationer samt ett integrerat skyddslock. När skyddslocket, som också driver dosräkningsmekanismen, öppnas, syns ett munstycke genom vilket läkemedlet inhaleras.

Det nedre skalet och munstycket är tillverkade av akrylnitrilbutadienstyren och skyddslocket är tillverkat av polypropen.

Inhalatorn är förpackad i en värmeförseglad skyddspåse av polyamid/aluminium/polyeten (PA/Al/PE) eller polyetentereftalat/aluminium/polyeten (PET/Al/PE).

Förpackningsstorlekar:

Förpackning med 1 inhalator som innehåller 120 inhalationer

Flerpack innehållande 240 inhalationer (2 inhalatorer med 120 inhalationer vardera).

Flerpack innehållande 360 inhalationer (3 inhalatorer med 120 inhalationer vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions- och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2017-07-17
Förnyat godkännande: 2022-03-24

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-13

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.