I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trimbow 87 mikrogrammi/5 mikrogrammi/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks inhaleeritav annus (huulikust väljuv annus) sisaldab 87 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni (11 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni (12,5 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Trimbow sisaldab 8,856 mg etanooli ühes pihustuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsiooniaerosool, lahus (inhalatsiooniaerosool)

Värvitu kuni kollakas vedel lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Mõõduka kuni raske KOK-i säilitusravi täiskasvanud patsientidel, kellel ei piisa kombinatsioonravist inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beeta2-agonistiga või kombinatsioonravist pikatoimelise beeta2-agonisti ja pikatoimelise muskariini antagonistiga (toime kohta sümptomite kontrollimisele ja ägenemiste vältimisele vt lõik 5.1).

Astma

Astma säilitusravi täiskasvanutel, kellel ei piisa säilitusraviks kombinatsioonravist pikatoimelise beeta2-agonisti ja inhaleeritava kortikosteroidi mõõduka annusega ja kellel on olnud üks või rohkem astma ägenemisjuhtu eelnenud aastal.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus on kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.
Maksimaalne annus on kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Patsientidele tuleb soovitada Trimbowit kasutada iga päev ka juhul, kui sümptomid puuduvad.

Kui sümptomid tekivad annuste manustamise vahelisel ajal, tuleb nende koheseks leevendamiseks kasutada inhaleeritavat lühitoimelist beeta-2-agonisti.

Astma
Trimbowi algannuse tugevuse (87/5/9 mikrogrammi või 172/5/9 mikrogrammi) valimisel tuleb arvesse võtta patsientide haiguse raskusastet; nende varasemat astmaravi, sh inhaleeritavate kortikosteroidide annust, ning patsientide astmasümptomite praegust allumist ravile ja nende ägenemise riski tulevikus.

Raviannuse järkjärguline vähendamine

Raviarst peab patsientide seisundit regulaarselt uuesti hindama, et nende beklometasooni/formoterooli/glükopürrooni annused oleksid optimaalsed ja neid muudetakse ainult arsti soovitusel. Annused tuleb tiitrida väikseimate annusteni, millega on võimalik tagada astma sümptomid efektiivne kontroll.

Patsientide erirühmad

Eakad
Eakatel (65-aastased ja vanemad) ei ole vaja annust kohandada.

Neerufunktsiooni kahjustus
Trimbowit võib kasutada soovitatavas annuses kerge (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [*glomerular filtration rate*, GFR] > 50 kuni < 80 ml/min/1,73 m^2) kuni mõõduka (GFR > 30 kuni < 50 ml/min/1,73 m^2) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Kasutamist raske neerufunktsiooni kahjustusega (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) või dialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (GFR < 15 ml/min/1,73 m^2) patsientidel, eriti, kui sellega kaasneb kehakaalu oluline langus, tuleb kaaluda ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus
Trimbowi kasutamise kohta raske maksafunktsiooni kahjustusega (klassifitseeritud Childi-Pugh' klass C) patsientidel asjakohased andmed puuduvad ja neil patsientidel tuleb ravimit kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed
KOK
Puudub Trimbowi asjakohane kasutus lastel (alla 18 aasta vanused) kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) näidustusel.

Astma
Trimbowi ohutus ja efektiivsus lastel (alla 18 aasta vanused) ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Inhalatsiooniks.

Ravimi nõuetekohaseks manustamiseks peab arst või mõni teine tervishoiutöötaja näitama patsiendile inhalaatori õiget kasutamist. Samuti peavad nad korrapäraselt kontrollima, kas patsiendi inhaleerimistehnika on õige (vt lõik „*Kasutusjuhised*" allpool). Patsiendile tuleb soovitada pakendi infoleht hoolikalt läbi lugeda ja järgida selles antud kasutusjuhiseid.

Ravimi inhalaatori tagaküljel on annuseloendur või annusenäidik, mis näitab allesolevate annuste arvu. Iga kord, kui patsient vajutab 60 ja 120 annusega rõhukonteinerit, vabastatakse üks lahuse pihustus ja loendur loeb ühe annuse vähemaks.
Iga kord, kui patsient vajutab 180 annusega rõhukonteinerit, vabastatakse üks lahuse inhalatsioon ja näidik nihkub veidi edasi. Allesolevate pihustuste arvu kuvatakse 20 kaupa.
Patsienti tuleb teavitada, et inhalaatorit ei tohi maha pillata, sest selle tagajärjel võib loendur annuste arvu vähemaks loendada.

Kasutusjuhised

Inhalaatori ettevalmistamine
Enne inhalaatori esmakordset kasutamist peab patsient inhalaatori töökorda seadmiseks pihustama ühe annuse õhku (eeltäitmine). Enne 60, 120 või 180 pihustusega rõhukonteineri ettevalmistamist peab olema loenduris/näidikul kuvatud vastavalt number 61, 121 või 180. Pärast ettevalmistamist peab olema loenduris/näidikul kuvatud number 60, 120 või 180.

Inhalaatori kasutamine
Inhalaatorist inhaleerimisel peab patsient seisma püsti või istuma sirge seljaga. Tuleb toimida järgmiselt.
OLULINE! Toiminguid 2...5 ei tohi sooritada liiga kiiresti.

1. Patsient peab eemaldama huulikult kaitsekorgi, kontrollima, et huulik oleks puhas ja tolmuvaba ning muude võõrosakesteta.
2. Patsient peab oma kopsude tühjendamiseks aeglaselt ja võimalikult sügavalt välja hingama.
3. Patsient peab hoidma inhalaatorit vertikaalselt, mahutiosa üleval, ja asetama huuliku hammaste vahele ilma seda hammustamata. Huuled tuleb sulgeda ümber huuliku ja keel peab olema sirgelt selle all.
4. Samal ajal peab patsient hingama aeglaselt ja sügavalt suu kaudu sisse, kuni kopsud on õhku täis (selleks kulub ligikaudu 4...5 sekundit). Kohe pärast sissehingamise alustamist peab patsient vajutama tugevalt rõhukonteineri ülemisele otsale, et vabastada üks pihustus.
5. Seejärel peab patsient hinge kinni hoidma nii kaua, kui on võimalik, eemaldama inhalaatori suust ja hingama aeglaselt välja. Patsient ei tohi välja hingata inhalaatorisse.
6. Seejärel peab patsient kontrollima annuseloendurit või annusenäidikut ja veenduma, et see on vastavalt edasi liikunud.

Teise pihustuse sissehingamiseks peab patsient hoidma inhalaatorit vertikaalasendis ligikaudu 30 sekundit ja kordama 2. kuni 6. toimingut.

Kui pärast inhaleerimist tuleb kas inhalaatorist või suunurkadest udu, tuleb protseduuri korrata alates 2. toimingust.

Pärast kasutamist peab patsient sulgema inhalaatori huuliku kaitsekorgiga ja kontrollima annuseloendurit või annusenäidikut.

Pärast inhaleerimist peab patsient loputama oma suud veega või kuristama ilma vett alla neelamata või pesema hambad (vt ka lõik 4.4).

Millal tuleb hankida uus inhalaator?
Patsientidele tuleb soovitada hankida uus inhalaator, kui annuseloenduril või -näidikul on kuvatud number 20. Nad peavad lõpetama inhalaatori kasutamise, kui loenduril või näidikul on kuvatud 0, sest seadmes ei pruugi olla alles piisavalt pihustuse täisannuse vabastamiseks.

Lisajuhised patsientide erirühmadele
Nõrga käehaardega patsientidel võib olla lihtsam hoida inhalaatorit mõlema käega. Sellisel juhul tuleb nimetissõrmed asetada rõhukonteineri peale ja mõlemad pöidlad inhalaatori alla.

Patsiendid, kellel on raskusi aerosooli manustamise ja sissehingamise sünkroonimisega, võivad kasutada *AeroChamber Plus*i vahemahutit, mida tuleb nõuetekohaselt puhastada vastavalt infolehes antud juhistele. Arst või apteeker peab patsienti juhendama, kuidas inhalaatorit ning vahemahutit õigesti kasutada ja selle eest hoolt kanda, ning kontrollima kasutustehnikat, et tagada inhaleeritud toimeaine optimaalne jõudmine kopsudesse. Selleks peavad *AeroChamber Plus*i kasutavad patsiendid hingama ühe korra pidevalt, aeglaselt ja sügavalt vahemahuti kaudu sisse, nii et manustamisel ja inhaleerimisel ei ole ajalist vahet. Alternatiivselt võivad patsiendid ravimi omastamiseks pärast manustamist lihtsalt sisse ja välja hingata (suu kaudu), nagu on juhendatud vahemahuti infolehes (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Puhastamine
Inhalaatori korrapäraseks puhastamiseks peavad patsiendid iga nädal eemaldama huulikult korgi ning puhastama huulikut seest ja väljast kuiva lapiga. Nad ei tohi eemaldada rõhukonteinerit annusetäiturist ega kasutada huuliku puhastamiseks vett või teisi vedelikke.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mitte kasutada akuutseks raviks

Ravim ei ole näidustatud ägedate bronhospasmi episoodide raviks ega akuutse haiguse ägenemise raviks (st hooravimina).

Ülitundlikkus

Pärast manustamist on teatatud kohestest ülitundlikkusreaktsioonidest. Kui ilmnevad allergilistele reaktsioonidele viitavad nähud, eriti angioödeem (sh hingamis- või neelamisraskused; keele-, huulte- ja näoturse), urtikaaria või nahalööve, tuleb ravi viivitamatult katkestada ja alustada alternatiivset ravi.

Paradoksaalne bronhospasm

Kohe pärast manustamist võib tekkida paradoksaalne bronhospasm koos vilistava hingamise ja hingamisraskuste süvenemisega. Seda tuleb viivitamatult ravida mõne kiiretoimelise inhaleeritava bronhilõõgastiga (leevendusravim). Ravi tuleb kohe katkestada, tuleb hinnata patsiendi seisundit ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Haiguse süvenemine

Soovitatav on ravi järsku mitte lõpetada. Kui patsient peab ravi ebaefektiivseks, tuleb ravi jätkata, kuid pöörduda arsti poole. Leevendavate bronhilõõgastite kasutamise sagenemine näitab põhihaiguse süvenemist ja annab põhjuse ravi ümberhindamiseks. Sümptomite ootamatu või kiire süvenemine võib olla eluohtlik ja patsient peab minema viivitamatult arstlikule läbivaatusele.

Kardiovaskulaarsed toimed

Pikatoimeliste beeta-2-agonistide ja pikatoimeliste muskariini antagonistide olemasolu tõttu tuleb Trimbowit kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on südame rütmihäired, eriti kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad ja tahhüarütmiad (kiire ja/või ebaühtlane südame löögisagedus, sh kodade virvendus), idiopaatiline subvalvulaarne aordistenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomüopaatia, raske südamehaigus (eriti äge müokardiinfarkt, isheemiline südamehaigus, südame paispuudulikkus), oklusiivsed vaskulaarsed haigused (eriti arterioskleroos), arteriaalne hüpertensioon ja aneurüsm. Samuti tuleb ettevaatusega ravida patsiente, kellel on diagnoositud või kahtlustatakse kas kaasasündinud või ravimitest põhjustatud QTc-intervalli pikenemist (QTc > 450 millisekundit meestel või > 470 millisekundit naistel). Trimbowi kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli diagnoositud eespool kirjeldatud kardiovaskulaarsed seisundid. Piiratud andmed astma ja kaasuvate kardiovaskulaarsete haiguste või riskiteguritega patsientide kohta viitavad sellele, et nendel patsientidel on ka suurem kõrvaltoimete, nt paiksete seeninfektsioonide või düsfoonia tekkerisk (vt lõik 4.8).

Halogeenitud anesteetikumidega anesteesia planeerimisel tuleb tagada, et Trimbowit ei manustata vähemalt 12 tundi enne anesteesia algust, kuna on oht südame rütmihäirete tekkeks.

Ettevaatusega tuleb ravida ka türeotoksikoosi, suhkurtõve, feokromotsütoomi ja ravimata hüpokaleemiaga patsiente.

Kopsupõletik KOK-iga patsientidel

Inhaleeritavate kortikosteroididega ravitavatel KOK-iga patsientidel on täheldatud kopsupõletiku, sh haiglaravi vajava kopsupõletiku esinemissageduse suurenemist. On leitud tõendeid kopsupõletiku tekkeriski suurenemise kohta steroidide annuse suurendamisel, kuid seda ei ole kõigi uuringute lõikes lõplikult tõestatud.

Puuduvad lõplikud kliinilised tõendid inhaleeritavate kortikosteroidide klassisiseste erinevuste kohta seoses kopsupõletiku tekkeriski suurusega.

Arstid peavad olema tähelepanelikud kopsupõletiku võimaliku tekkimise suhtes KOK-iga patsientidel, sest selle infektsiooni kliinilised tunnused kattuvad KOK-i ägenemiste sümptomitega.

KOK-iga patsientidel kuuluvad kopsupõletiku riskitegurite hulka suitsetamine, kõrgem iga, madal kehamassiindeks (KMI) ja raske KOK.

Kortikosteroidide süsteemsed toimed

Süsteemsed toimed võivad ilmneda mis tahes inhaleeritava kortikosteroidiga, eriti pikaajaliselt määratud suurte annuste korral. Trimbowi ööpäevane annus vastab inhaleeritava kortikosteroidi keskmisele annusele. Lisaks ilmnevad need toimed märksa väiksema tõenäosusega kui suukaudsete kortikosteroidide manustamisel. Võimalikud süsteemsed toimed on muu hulgas järgmised: Cushingi sündroom, Cushingi-laadsed tunnused, neerupealiste supressioon, kasvupeetus, luu mineraalse tiheduse vähenemine ja harvemini ka erinevad psühholoogilised või käitumishäired, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel). Seetõttu on oluline patsiendi korrapärane läbivaatus ja inhaleeritava kortikosteroidi annus vähendatakse väikseima efektiivse annuseni, mis võimaldab säilitada kontrolli astma üle (vt lõik 4.2).

Trimbowit tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on aktiivne või latentne kopsutuberkuloos, ja hingamisteede seen- ja viirusinfektsioonidega patsientidele.

Hüpokaleemia

Beeta2-agonistravi tagajärjel võib tekkida potentsiaalselt raske hüpokaleemia. See võib põhjustada kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Eriti ettevaatlik tuleb olla raske haigusega patsientidega, sest hüpoksia võib seda kõrvaltoimet võimendada. Hüpokaleemiat võib võimendada ka samaaegne ravi muude hüpokaleemiat esile kutsuda võivate ravimitega, näiteks ksantiini derivaatide, steroidide ja diureetikumidega (vt lõik 4.5).
Ettevaatlik soovitatakse olla ka mitme leevendava bronhilõõgasti kasutamisel. Sellistes olukordades soovitatakse jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Hüperglükeemia

Formoterooli inhaleerimine võib põhjustada vere glükoosisisalduse suurenemist. Seetõttu tuleb suhkurtõvega patsientidel jälgida ravi ajal vere glükoosisisaldust kehtivate ravijuhendite kohaselt.

Antikolinergiline toime

Glükopürrooni tuleb ettevaatusega kasutada suletudnurga glaukoomi, prostaatilise hüperplaasia või kusepeetusega patsientidel. Patsiente tuleb teavitada ägeda suletudnurga glaukoomi nähtudest ning sümptomitest ja sellest, et nende nähtude ning sümptomite tekkimisel tuleb ravi lõpetada ja võtta viivitamatult ühendust oma arstiga.
Lisaks ei ole pikaajaline koosmanustamine muude antikolinergikume sisaldavate ravimitega soovitatav glükopürrooni antikolinergilise toime tõttu (vt lõik 4.5).

Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Raske neerufunktsiooni kahjustusega, sh dialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, eriti, kui sellega kaasneb kehakaalu oluline langus, võib Trimbowit kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 5.2). Neid patsiente tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib Trimbowit kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 5.2). Neid patsiente tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Orofarüngeaalsete infektsioonide vältimine

Orofarüngeaalse kandidiaasi riski vähendamiseks tuleb patsientidel soovitada pärast määratud annuse inhaleerimist loputada oma suud veega ilma seda alla neelamata või pesta hambaid.

Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla muu hulgas kae, glaukoom või harvikhaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel.

Raviannuse järkjärguline vähendamine

Arst peab patsiendi seisundit regulaarselt uuesti hindama, et nende beklometasooni/formoterooli/glükopürrooni annused oleksid optimaalsed ja neid muudetaks ainult arsti soovitusel. Annused tuleb tiitrida väikseimate annusteni, millega on võimalik tagada astma sümptomid efektiivne kontroll.

Etanooli sisaldus

Ravim sisaldab 8,856 mg etanooli ühes pihustuses, mis vastab 17,712 mg-le ühes kahest pihustusest koosnevas annuses. Teoreetiline koostoimevõimalus on eriti tundlikel patsientidel, kes võtavad disulfiraami või metronidasooli.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Kuna glükopürroon eritub peamiselt neerude kaudu, võib koostoimeid esineda ravimitega, mis toimivad renaalsele eritumismehhanismile (vt lõik 5.2). Neerudes avalduva orgaanilise katiooni transporti inhibeeriva toime tõttu inhaleeritava glükopürrooni jaotumisele (OCT2- ja MATE1-transporterite inhibiitorina katsetati tsimetidiini) suurenes tsimetidiiniga koosmanustamisel vähesel määral glükopürrooni üldine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{0-t}) (16%) ja vähenes veidi selle renaalne kliirens (20%).

Beklometasoon sõltub CYP3A metabolismist vähem kui mõned muud kortikosteroidid ja üldiselt on koostoimed vähetõenäolised. Siiski ei saa tugevatoimelise CYP3A inhibiitori (nt ritonaviir, kobitsistaat) samaaegsel kasutamisel välistada süsteemsete kõrvaltoimete võimalust ja seetõttu soovitatakse nende ravimite kasutamisel olla ettevaatlik ja patsiente nõuetekohaselt jälgida.

Farmakodünaamilised koostoimed

Formoterool
Inhaleeritavat formoterooli kasutavatel patsientidel tuleb vältida mittekardioselektiivsete beetablokaatorite (sh silmatilgad) kasutamist. Kui neid mõjuvatel põhjustel siiski manustatakse, väheneb või kaob formoterooli toime.

Muude beeta-adrenergiliste ravimite samaaegne kasutamine võib põhjustada aditiivseid toimeid, seetõttu tuleb olla ettevaatlik muude beeta-adrenergiliste ravimite määramisel samaaegselt formoterooliga.

Samaaegne ravi kinidiini, disopüramiidi, prokaiinamiidi, antihistamiinide, monoamiini oksüdaasi inhibiitorite, tritsükliliste antidepressantide ja fenotiasiinidega võib pikendada QTc-intervalli ning suurendada ventrikulaarsete rütmihäirete riski. Lisaks võivad levodopa, levotüroksiin, oksütotsiin ja alkohol nõrgendada südame beeta2-sümpatomimeetikumide taluvust.

Samaaegne ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sh sarnaste omadustega ravimitega nagu furasolidoon ja prokarbasiin, võib põhjustada hüpertensiivseid reaktsioone.

Patsientidel, kes saavad samaaegselt anesteesiat halogeenitud süsivesinikega, on suurem rütmihäirete tekkerisk.

Samaaegne ravi ksantiini derivaatide, steroidide või diureetikumidega võib võimendada beeta2-agonistide võimalikku hüpokaleemilist toimet (vt lõik 4.4). Hüpokaleemia võib digitaalise glükosiididega ravi saavatel patsientidel põhjustada eelsoodumust rütmihäirete tekkeks.

Glükopürroon
Trimbowi pikaajalist koosmanustamist muude antikolinergikume sisaldavate ravimitega ei ole uuritud ja seetõttu ei ole see soovitatav (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Puuduvad kogemused või tõendid ohutusega seotud probleemidest propellendi norfluraani (HFA134a) kasutamise kohta inimestel raseduse või imetamise ajal. Siiski ei ilmnenud uuringutes HFA134a toime kohta kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid loomade reproduktiivsele funktsioonile ja embrüonaalsele arengule.

Rasedus

Trimbowi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.
Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). On teada, et glükokortikoidid avaldavad toimet tiinuse varases järgus, samas kui beeta-2-sümpatomimeetikumidel, nt formoterool, on tokolüütiline toime. Seetõttu on ettevaatusena parem vältida Trimbowi kasutamist raseduse ja sünnituse ajal.

Trimbowit võib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui oodatav kasu patsiendile ületab võimaliku riski lootele. Imikute ja vastsündinute emasid, kes saavad suuri annuseid, tuleb jälgida neerupealiste supressiooni suhtes.

Imetamine

Puuduvad asjakohased kliinilised andmed Trimbowi kasutamise kohta inimestel imetamise ajal.

Glükokortikoidid erituvad rinnapiima. On asjakohane oletada, et beklometasoondipropionaat ja selle metaboliidid erituvad samuti rinnapiima.

Ei ole teada, kas formoterool või glükopürroon (sh nende metaboliidid) erituvad rinnapiima, kuid neid on tuvastatud lakteerivate loomade piimas. Antikolinergikumid, nt glükopürroon, võivad pärssida laktatsiooni.
Rinnaga toitmise katkestamine või Trimbowiga ravi katkestamine/ravist hoidumine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Konkreetseid uuringuid Trimbowi ohutuse kohta inimeste fertiilsusele ei ole läbi viidud. Loomkatsed on näidanud fertiilsuse häireid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trimbow ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini KOK-i või astmaga patsientidel teatatud kõrvaltoimed olid (vastavad esinemissagedused) düsfoonia (0,3% ja 1,5%) ja suuõõne kandidiaas (0,8% ja 0,3%), mida tavaliselt seostatakse inhaleeritavate kortikosteroididega; lihasespasmid (0,4% ja 0,2%), mida võib seostada pikatoimelise beeta2-agonistiga, ja suukuivus (0,4% ja 0,5%), mis on tüüpiline antikolinergiline kõrvaltoime.
Astmaatilistel patsientidel kalduvad kõrvaltoimed tekkima esimese 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist ja nende esinemissagedus väheneb pikemaajalisel kasutamisel (pärast 6 ravikuud).

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on loetletud kliiniliste uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud beklometasoondipropionaadi/formoterooli/glükopürrooniga seostatud kõrvaltoimed, samuti eraldi turustatavate komponentidega seostatud kõrvaltoimed; need on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.
Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA-organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kopsupõletik (KOK-iga patsientidel), farüngiit, suuõõne kandidiaas, kuseteede infektsioon[1], nasofarüngiit[1]	Sage
	Gripp[1], suuõõne seeninfektsioon, orofarüngeaalne kandidiaas, ösofageaalne kandidiaas, fungaalne (oro)farüngiit, sinusiit[1], riniit[1], gastroenteriit[1], vulvovaginaalne kandidiaas[1]	Aeg-ajalt
	Alumiste hingamisteede seeninfektsioon	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	Granulotsütopeenia[1]	Aeg-ajalt
	Trombotsütopeenia[1]	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Allergiline dermatiit[1]	Aeg-ajalt
	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh erüteem; huulte, näo-, silma- ja farüngeaalne ödeem	Harv
Endokriinsüsteemi häired	Neerupealiste supressioon[1]	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia, hüperglükeemia	Aeg-ajalt
	Söögiisu vähenemine	Harv

MedDRA-organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Psühhiaatrilised häired	Rahutus[1]	Aeg-ajalt
	Psühhomotoorne hüperaktiivsus[1], unehäired[1], ärevus, depressioon[1], agressiivsus[1], muutused käitumises (peamiselt lastel) [1]	Esinemissagedus teadmata
	Unetus	Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Treemor, pearinglus, düsgeusia[1], hüpesteesia[1]	Aeg-ajalt
	Hüpersomnia	Harv
Silma kahjustused	Nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)	Esinemissagedus teadmata
	Glaukoom[1], katarakt[1]	Väga harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Otosalpingiit[1]	Aeg-ajalt
Südame häired	Kodade virvendus, elektrokardiogrammis QT pikenemine, tahhükardia, tahhüarütmia[1], palpitatsioonid	Aeg-ajalt
	Stenokardia (stabiilne[1] ja ebastabiilne), ekstrasüstolid (ventrikulaarsed[1] ja supraventrikulaarsed), nodaalne rütm, siinusbradükardia	Harv
Vaskulaarsed häired	Hüpereemia[1], nahaõhetus[1], hüpertensioon	Aeg-ajalt
	Vere ekstravasatsioon	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düsfoonia	Sage
	Astmaatiline kriis[1], köha, produktiivne köha[1], kõriärritus, epistaksis[1], farüngeaalne erüteem	Aeg-ajalt
	Paradoksaalne bronhospasm[1], astma ägenemine, orofarüngeaalne valu, farüngeaalne põletik, kurgukuivus	Harv
	Düspnoe[1]	Väga harv
Seedetrakti häired	Diarröa[1], suukuivus, düsfaagia[1], iiveldus, düspepsia[1], põletav tunne huultel[1], hambakaaries[1], (aftoosne) stomatiit	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve[1], urtikaaria, pruuritus, hüperhidroos[1]	Aeg-ajalt
	Angioödeem[1]	Harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasspasmid, müalgia, valu jäsemetes[1], luu- ja lihasevalu rindkeres[1]	Aeg-ajalt
	Kasvupeetus[1]	Väga harv
Neerude ja kuseteede häired	Düsuuria, kusepeetus, nefriit[1]	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus[1],	Aeg-ajalt
	Asteenia	Harv
	Perifeerne ödeem[1]	Väga harv
Uuringud	Suurenenud C-reaktiivse valgu sisaldus[1], suurenenud trombotsüütide arv[1], suurenenud vabade rasvhapete sisaldus[1], suurenenud insuliinisisaldus veres[1], suurenenud ketokehade sisaldus veres[1], vähenenud kortisoolisisaldus[1]	Aeg-ajalt
	Vererõhu tõus[1], vererõhu langus[1]	Harv
	Vähenenud luutihedus[1]	Väga harv

[1] Kõrvaltoimed, millest on teatatud ravimi vähemalt ühe koostisosa ravimi omaduste kokkuvõttes, kuid mida ei täheldatud kõrvaltoimetena Trimbowi kliinilise väljatöötamise käigus.

Täheldatud kõrvaltoimeid on tüüpiliselt haigustega seostatud järgmiselt:

Beklometasoondipropionaat
Kopsupõletik, suuõõne seeninfektsioonid, alumiste hingamisteede seeninfektsioon, düsfoonia, kurguärritus, hüperglükeemia, psühhiaatrilised häired, vähenenud kortisoolisisaldus, nägemise ähmastumine.

Formoterool
Hüpokaleemia, hüperglükeemia, treemor, palpitatsioonid, lihasspasmid, elektrokardiogrammis QT pikenemine, vererõhu tõus, vererõhu langus, kodade virvendus, tahhükardia, tahhüarütmia, stenokardia (stabiilne ja ebastabiilne), ventrikulaarsed ekstrasüstolid, nodaalne rütm.

Glükopürroon
Glaukoom, kodade virvendus, tahhükardia, palpitatsioonid, suukuivus, hambakaaries, düsuuria, kusepeetus, kuseteede infektsioon.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Trimbowi üleannustamisel võivad nähud ja sümptomid tekkida üksikkomponentide farmakoloogilise toime tagajärjel, sh need, mida on täheldatud muude beeta2-agonistide või antikolinergikumide üleannustamisel ja mis ühtivad inhaleeritavate kortikosteroidide klassi teadaolevate toimetega (vt lõik 4.4). Üleannustamisel peab patsient saama toetavat sümptomaatilist ravi ja teda tuleb vajadusel nõuetekohaselt jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenerglised ained kombinatsioonis antikolinergiliste ainetega, k.a kolmikkombinatsioonid kortikosteroididega. ATC-kood: R03AL09.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Trimbowi ravimvorm on beklometasoondipropionaati, formoterooli ja glükopürrooni (BDP/FF/G) sisaldav lahus, mis moodustab aerosooli ülipeente osakestega, mille aerodünaamilise diameetri mediaan (*mass median aerodynamic diameter*, MMAD) on ligikaudu 1,1 mikromeetrit, sisaldades kõiki kolme komponenti. Trimbowi aerosooliosakesed on keskmiselt oluliselt väiksemad kui mitteülipeente osakestega ravimvormidel. Beklometasoondipropionaadi toime on sellisel juhul tugevam kui ravimvormidel, mille osakesed on mitteülipeened (Trimbowis sisalduv 100 mikrogrammi ülipeent beklometasoondipropionaati võrdub 250 mikrogrammi beklometasoondipropionaadiga mitteülipeenes ravimvormis).

Beklometasoondipropionaat
Soovitatavates annustes inhalatsiooni teel manustatav beklometasoondipropionaat avaldab kopsudes põletikuvastast toimet. Glükokortikoide kasutatakse laialdaselt põletiku supresseerimiseks krooniliste hingamisteede põletike korral. Nende toimet vahendab seondumine glükokortikoidretseptoritega tsütoplasmas, mille tulemusena suureneb põletikuvastaseid valke kodeerivate geenide transkriptsioon.

Formoterool
Formoterool on selektiivne beeta2-adrenergiline agonist, mis lõõgastab hingamisteede pöörduva obstruktsiooniga patsientidel bronhide silelihaseid. Bronhodilateeriv toime algab kiiresti kuni 1…3 minuti jooksul pärast inhaleerimist ja kestab 12 tundi pärast ühekordset annust.

Glükopürroon
Glükopürroon on suure afiinsusega pikatoimeline muskariiniretseptori antagonist (antikolinergikum), mida inhaleeritakse bronhodilateerivas ravis. Glükopürroon blokeerib atsetüülkoliini bronhe ahendava toime hingamisteede silelihasrakkudele ja laiendab seega hingamisteid. Nagu on näidatud, on glükopürroonbromiid suure afiinsusega muskariiniretseptori antagonist, millel on üle nelja korra suurem selektiivsus inimese M3-retseptorite suhtes võrreldes inimese M2-retseptoritega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

KOK
KOK-i kliinilise arendusprogrammi III faas tehti BDP/FF/G-ga annuses 87/5/9 ja hõlmas kahte 52-nädalast aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringut. Uuringus TRILOGY võrreldi BDP/FF/G-d beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooni annusega 100/6 mikrogrammi kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas (1368 randomiseeritud patsienti). Uuringus TRINITY võrreldi BDP/FF/G-d tiotroopiumi inhalatsioonipulbriga kõvakapslis annuses 18 mikrogrammi üks inhalatsioon üks kord ööpäevas. Lisaks võrreldi toimeid kolme ravimi ekstemporaalse kombinatsiooniga, mis koosnes beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioonist annuses 100/6 mikrogrammi (vastab manustatud annusele 84,6/5,0 mikrogrammi) kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas pluss tiotroopiumi inhalatsioonipulbrist kõvakapslis annuses 18 mikrogrammi üks inhalatsioon üks kord ööpäevas (2691 randomiseeritud patsienti). Mõlemad uuringud tehti KOK-i kliinilise diagnoosiga, raske- kuni väga raske õhuvoolu piiratusega (FEV_1 alla 50% eeldatust) patsientidel, kelle sümptomeid hinnati KOK-i hindamistestis (*COPD Assessment Test*, CAT) 10 või enama palliga ja kellel oli eelnenud aastal olnud vähemalt üks KOK-i ägenemine. Nendes kahes uuringus ligikaudu 20% patsientidest kasutasid *AeroChamber Plus*i vahemahutit. Lisaks tehti BDP/FF/G kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks kaks IIIb faasi uuringut. TRISTAR oli 26-nädalane aktiivse võrdlusravimiga avatud uuring, milles võrreldi BDP/FF/G-d ekstemporaalse kombinatsiooniga, mis koosnes järgmisest fikseeritud kombinatsioonist: flutikasooni/vilanterooli inhalatsioonipulber annuses 92/22 mikrogrammi üks inhalatsioon üks kord ööpäevas pluss tiotroopiumi inhalatsioonipulber kõvakapslis annuses 18 mikrogrammi üks inhalatsioon üks kord ööpäevas (1157 randomiseeritud patsienti). TRIBUTE oli 52-nädalane aktiivse võrdlusravimiga uuring, mis võrdles BDP/FF/G-d järgmise fikseeritud kombinatsiooniga: indakaterooli/glükopürrooni inhalatsioonipulber kõvakapslis annuses 85/43 mikrogrammi üks inhalatsioon üks kord ööpäevas (1532 randomiseeritud patsienti). Mõlemad uuringud viidi läbi KOK-iga patsientidega sarnastel ravirühmadel nagu TRILOGY ja TRINITY uuringutes.

KOK-i ägenemiste vähenemine
Beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga võrreldes vähendas BDP/FF/G mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedust 52 nädala jooksul 23% (esinemissagedus 0,41 *vs*. 0,53 juhtu patsiendi kohta aastas, p = 0,005). Tiotroopiumiga võrreldes vähendas BDP/FF/G mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedust 52 nädala jooksul 20% (esinemissagedus 0,46 *vs*. 0,57 juhtu patsiendi kohta aastas, p = 0,003). Võrreldes indakaterooli ja glükopürrooni fikseeritud kombinatsiooniga vähendas BDP/FF/G mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedust 52 nädala jooksul 15% (esinemissagedus 0,50 *vs*. 0,59 juhtu patsiendi kohta aastas, p = 0,043).Tiotroopiumiga võrreldes vähendas BDP/FF/G ka raskete ägenemiste esinemissagedust (s.t ilma mõõdukaid ägenemisi arvestamata) 32% (esinemissagedus 0,067 *vs*. 0,098 juhtu patsiendi kohta aastas, p = 0,017). BDP/FF/G võrdlemisel kolme ravimi ekstemporaalse kombinatsiooniga, mis koosnes beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioonist koos tiotroopiumiga, erinevusi ei täheldatud (mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedus 0,46 *vs*. 0,45 juhtu patsiendi kohta aastas).
Lisaks pikendas BDP/FF/G võrreldes nii beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooni kui ka tiotroopiumiga oluliselt aega esimese ägenemiseni (riskitiheduse suhe vastavalt 0,80 ja 0,84, p-väärtus vastavalt 0,020 ja 0,015), kusjuures BDP/FF/G ja kolme ravimi

(beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioon pluss tiotroopium) ekstemporaalse kombinatsiooni vahel (riskitiheduse suhe 1,06) erinevused puudusid.

Toimed kopsufunktsioonile
Manustamiseelne FEV_1
Beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga võrreldes parandas BDP/FF/G manustamiseelset FEV_1-i pärast 26-nädalast ravi 81 ml võrra ja pärast 52-nädalast ravi 63 ml võrra. Tiotroopiumiga võrreldes parandas BDP/FF/G manustamiseelset FEV_1-i 51 ml võrra pärast 26-nädalast ravi ja pärast 52-nädalast ravi 61 ml võrra. Paranemised olid statistiliselt olulised ($p < 0,001$). Võrreldes indakaterooli ja glükopürrooni fikseeritud kombinatsiooniga parandas BDP/FF/G keskmist manustamiseelset FEV_1-i 52-nädalase raviperioodi jooksul 22 ml võrra ($p = 0,018$). Sarnast paranemist, mis ei olnud aga kliiniliselt oluline, täheldati ka 26. ja 52. nädalal. Erinevusi ei täheldatud BDP/FF/G võrdlemisel kolme ravimi (beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioon pluss tiotroopium) ekstemporaalse kombinatsiooniga (manustamiseelse FEV_1-i erinevus pärast 52-nädalast ravi 3 ml).

FEV_1 2 tundi pärast manustamist
Beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga võrreldes parandas BDP/FF/G oluliselt FEV_1-i 2 tundi pärast manustamist: pärast 26-nädalast ravi 117 ml võrra ja pärast 52-nädalast ravi 103 ml võrra ($p < 0,001$). Seda tulemusnäitajat mõõdeti ainult uuringus TRILOGY.

Inspiratoorne kapatsiteet
Tiotroopiumiga võrreldes parandas BDP/FF/G oluliselt sissehingamismahtu, pärast 26- ja 52-nädalast ravi vastavalt 39 ml ($p = 0,025$) ja 60 ml ($p = 0,001$). Sarnaseid toimeid täheldati BDP/FF/G võrdlemisel kolme ravimi ekstemporaalse kombinatsiooniga. Seda tulemusnäitajat mõõdeti ainult uuringus TRINITY.

Sümptomaatilised tulemused
Võrreldes ravieelsete näitajaga leevendas BDP/FF/G pärast 26-nädalast ravi oluliselt düspnoed (düspnoe muutuse indeksi [*Transition Dyspnoea Index,* TDI] kumulatiivne skoor) (1,71 ühiku võrra, $p < 0,001$), kuid korrigeeritud keskmine erinevus võrreldes beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga ei olnud statistiliselt oluline (0,21 ühikut, $p = 0,160$). Ravivastusega patsientide analüüs näitas, et pärast 26-nädalast ravi BDP/FF/G-ga ilmnes oluliselt suuremal osal patsientidest kliiniliselt oluline paranemine (kumulatiivne skoor oli suurem kui 1 või sellega võrdne) võrreldes beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga (57,4% *vs*. 51,8%, $p = 0,027$). TDI-d mõõdeti ainult uuringus TRILOGY.
BDP/FF/G oli statistiliselt oluliselt parem beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioonist, tiotroopiumist ning indakaterooli ja glükopürrooni fikseeritud kombinatsioonist ka elukvaliteedi paranemise näitajate osas (Saint George'i hingamisküsimustiku [*Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ] üldskoor). BDP/FF/G võrdlemisel flutikasooni ja vilanterooli fikseeritud kombinatsiooni pluss tiotroopiumiga mingeid erinevusi ei täheldatud. Ravivastusega patsientide analüüs näitas, et pärast 26- ja 52-nädalast ravi BDP/FF/G-ga ilmnes oluliselt suuremal osal patsientidest kliiniliselt oluline paranemine (vähenemine võrreldes ravieelse näitajaga oli suurem kui 4 või sellega võrdne) võrreldes beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga ning tiotroopiumiga.

Astma
Astma kliinilise arendusprogrammi III faas hõlmas kahte 52-nädalase kestusega, randomiseeritud, topeltpimedat, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringut, millest üks tehti mõõduka tugevusega inhaleeritavate kortikosteroididega (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN) ja teine tehti suure tugevusega inhaleeritavate kortikosteroididega (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Mõlemad uuringud tehti astma kliinilise diagnoosiga täiskasvanud patsientidel, kellel ei allunud astma säilitusravile kahe ravimiga –inhaleeritava kortikosteroidi / pikatoimelise beeta-2-antagonisti kombinatsiooni mõõduka annusega (TRIMARAN) või suure annusega (TRIGGER) (küsimustiku ACQ-7 (astmakontrolli küsimustik, *Asthma Control Questionnaire*) skoor ≥ 1,5). Uuringusse kaasamiseks pidi patisentidel olema eelnenud aastal olnud vähemalt üks astma ägenemine, mille korral

oli olnud vaja ravi süsteemsete kortikosteroididega või erakorralise meditsiini osakonna külastamist või hospitaliseerimist.

Uuringus TRIMARAN võrreldi BDP/FF/G-d annuses 87/5/9 (N = 579) beklometasoondipropionaadi (BDP) ja formoterooli (FF) fikseeritud kombinatsiooni annusega 100/6 mikrogrammi (vastab manustatud annusele 84,6/5,0) (N = 576), manustatuna kaks annust kaks korda ööpäevas. Uuringus TRIGGER võrreldi BDP/FF/G-d annuses 172/5/9 (N = 573) eraldi BDP ja FF-i fikseeritud kombinatsiooni annusega 200/6 mikrogrammi (manustatud annus 177,7/5,1) (N = 576), manustatuna kaks annust kaks korda ööpäevas, või avatud, kolme ravimi ekstemporaalse kombinatsiooni ravirühmas manustatuna lisaks tiotroopiumile annuses 2,5 mikrogrammi (N = 288), manustatuna kaks annust üks kord ööpäevas.

Uuringute põhieesmärk oli näidata kas BDP/FF/G annuse 87/5/9 või BDP/FF/G annuse 172/5/9 (kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas) paremust võrreldes kahe ravimi vastava fikseeritud kombinatsiooniga (inhaleeritava kortikosteroidi / pikatoimelise beeta-2-antagonisti kombinatsiooni mõõdukas või suur annus) esmaste kaastulemusnäitajate (manustamiseelne FEV_1 26. nädalal ja mõõdukate ning raskete ägenemiste esinemissagedus 52 nädala jooksul) osas.

Uuring TRIGGER ei olnud BDP/FF/G annuse 172/5/9 ja BDP/FF-i + tiotroopiumi annuses 2,5 mikrogrammi efektiivsuse võrdlemiseks piisava võimsusega. Kirjeldavad tulemused on esitatud tabelis 1.

Kahte kesksesse uuringusse registreeritud patsientide mediaanvanus oli 54 aastat. Alla 20% patsientidest olid 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 60% patsientidest olid naised. Uuringu ajal kasutas ligikaudu 16% (TRIMARAN) ja 23% (TRIGGER) patsientidest *AeroChamber Plus*i vahemahutit.

Astma ägenemiste vähenemine
Uuringus TRIMARAN vähendas BDP/FF/G annuses 87/5/9 oluliselt mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedust (kohandatud esinemissagedus 0,846; 95% CI [0,725; 0,987]) võrreldes BDP/FF-i fikseeritud kombinatsiooniga annuses 100/6 mikrogrammi.

Uuringus TRIGGER vähendas BDP/FF/G annuses 172/5/9 ka mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedust rohkem kui BDP/FF-i fikseeritud kombinatsioon annuses 200/6 mikrogrammi, kuid see toime ei saavutanud statistilist olulisust (kohandatud esinemissagedus 0,880; 95% CI [0,751; 1,030], p = 0,11). Hierarhilise analüüsimise tõttu olid uuringus TRIGGER kõigi efektiivsuse tulemusnäitajate ja raskete ägenemiste eelmääratletud analüüside puhul (uuringute TRIMARAN ja TRIGGER koondandmed) p-väärtused ainult nominaalsed (tabel 1).

Andmed uuringutest TRIMARAN ja TRIGGER viitavad sellele, et aeg esimese mõõduka/raske ägenemiseni (teisene tulemusnäitaja) pikenes kolme ravimi kombinatsiooni saanud rühmas võrreldes kahe ravimi vastavat kombinatsiooni saanud rühmaga.

Toimed kopsufunktsioonile
Mõlemas uuringus parandasid BDP/FF/G annustes 87/5/9 ja 172/5/9 pärast 26-nädalast ravi kopsufunktsiooni parameetreid: manustamiseelset FEV_1-i (esmane kaastulemusnäitaja), maksimaalset manustamisjärgset FEV_1-i ($peak_{0\text{-}3h}$ FEV_1) ja hommikust ekspiratoorset tippvoolu (*peak expiratory flow*, PEF) (olulised teisesed tulemusnäitajad) võrreldes vastavalt beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioonidega annustes 100/6 ja 200/6 mikrogrammi. Kõik paranemised olid statistiliselt olulised (vt tabel 1).

Tabel 1. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemused

Uuring	TRIMARAN	TRIGGER	
Võrdlusalus **N = randomiseeritud patsientide arv ravirühmas**	**BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579)** ***vs.*** **BDP/FF[1] 84,6/5 N = 576)**	**BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573)** ***vs.*** **BDP/FF[1] 177,7/5,1 (N = 576)**	**BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573)** ***vs.*** **BDP/FF[1] 177,7/5,1 + tiotroopium 2,5[2] (N = 288)**
Esmased tulemusnäitajad			
Manustamiseelne FEV_1 pärast 26 nädalat (esmane kaastulemusnäitaja)			
Ravierinevus	+57 ml	+73 ml	–45 ml
p-väärtus	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
Mõõdukad/rasked ägenemised 52 nädala jooksul (esmane kaastulemusnäitaja)			
Kohandatud esinemissagedus patsiendi kohta aastas	1,83 *vs.* 2,16	1,73 *vs.* 1,96	1,73 *vs.* 1,63
Esinemissageduse muutus	–15,4%	–12,0%	+7,0%
p-väärtus	p = 0,033	**p = 0,110 (n.s.)**	p = 0,502*
Olulised esmased ja teisesed tulemusnäitajad			
$Peak_{0-3h}$ FEV_1 pärast 26 nädalat (oluline teisene tulemusnäitaja)			
Ravierinevus	+84 ml	+105 ml	–33 ml
p-väärtus	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
Hommikune PEF 26 nädala jooksul (oluline teisene tulemusnäitaja)			
Ravierinevus	+8 l/min	+8 l/min	–0,2 l/min
p-väärtus	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
Raskete ägenemiste esinemissagedus 52 nädala jooksul, koondanalüüs (oluline teisene tulemusnäitaja)			
Kohandatud esinemissagedus patsiendi kohta aastas	0,24 *vs.* 0,31		n. a.
Esinemissageduse muutus	–23,0%		
p-väärtus	p = 0,008*		
Aeg esimese mõõduka/raske ägenemiseni 52 nädala jooksul (teisene tulemusnäitaja)			
Riskitiheduste suhe	0,84	0,80	1,03
p-väärtus	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
Aeg esimese raske ägenemiseni 52 nädala jooksul, koondanalüüs (teisene tulemusnäitaja)			
Riskitiheduste suhe	0,79		n.a.
p-väärtus	p = 0,011*		

Esmased kaastulemusnäitajad (manustamiseelne FEV_1 26. nädalal ning mõõdukate ja raskete ägenemiste esinemissagedus 52 nädala jooksul) ja olulised teisesed tulemusnäitajad (*$peak_{0-3h}$* FEV_1 26. nädalal, hommikune PEF 26 nädala jooksul ja raskete ägenemiste esinemissagedus [uuringute TRIMARAN ja TRIGGER koondanalüüs] 52 nädala jooksul) olid osa astmeliselt vähenevate annustega, kinnisest, kinnitavast analüüsimisstrateegiast, mis tagab kontrolli kordsuse osas.

Kuna uuringus TRIGGER ei saavutatud ühe esmase kaastulemusnäitaja paremuse analüüsis statistilist olulisust, on uuringu TRIGGER efektiivsuse tulemusnäitajate ja raskete ägenemiste esinemissageduse (koondanalüüs) p-väärtused nominaalsed ja esitatud ainult kirjeldaval eesmärgil.

Kuna uuring TRIGGER ei olnud BDP/FF/G annuses 172/5/9 ja kombinatsiooni BDP/FF annuses 177,7/5,1 pluss tiotroopium annuses 2,5 efektiivsuse võrdlemiseks piisava võimsusega, ei ole teada, kas täheldatud erinevused on reaalsed või juhuslikud.

n.a. = ei saa kohaldada (*not applicable*)
n.s. = ei ole statistiliselt oluline (*not statistically significant*)
[1] = beklometasoondipropionaadi (BDP) pluss formoteroolfumaraadi (FF) fikseeritud kombinatsioon
[2] = avatud, ekstemporaalse ravimi ravirühm
* = nominaalsed p-väärtused

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Trimbowiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta KOK-i korral.
Trimbowi ohutus ja efektiivsus astmaga lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Trimbow – fikseeritud kombinatsioon

Beklometasoondipropionaadi, formoterooli ja glükopürrooni süsteemset kontsentratsiooni on uuritud tervetel inimestel läbi viidud farmakokineetika uuringus. Uuringus võrreldi andmeid, mis saadi pärast ravimist Trimbowi ühe annusega (4 inhalatsiooni annuses 100/6/25 mikrogrammi, müügiloata ravimvorm, mis sisaldas heaks kiidetust kaks korda suuremas annuses glükopürrooni) või beklometasoondipropionaadi/formoterooli ekstemporaalse kombinatsiooni ühe annusega (4 inhalatsiooni annuses 100/6 mikrogrammi) pluss glükopürrooniga (4 inhalatsiooni annuses 25 mikrogrammi). Beklometasoondipropionaadi peamise aktiivse metaboliidi (beklometasoon-17-monopropionaat) ja formoterooli maksimaalne plasmakontsentratsioon ja süsteemne kontsentratsioon sarnanesid samadele näitajatele pärast fikseeritud või ekstemporaalse kombinatsiooni manustamist. Glükopürrooni puhul oli maksimaalne plasmakontsentratsioon pärast fikseeritud ja ekstemporaalse kombinatsiooni manustamist sarnane, samas kui süsteemne kontsentratsioon oli pärast Trimbowi manustamist veidi suurem kui pärast ekstemporaalse kombinatsiooni manustamist. Selles uuringus hinnati ka Trimbowi toimeainete võimalikku farmakokineetilist koostoimet, võrreldes pärast ekstemporaalse kombinatsiooni üksikannuse ja pärast üksikute toimeainete – beklometasoondipropionaadi/formoterooli või glükopürrooni – üksikannuse manustamist saadud farmakokineetilisi andmeid. Puudusid selged tõendid farmakokineetilise koostoime kohta, kuid võrreldes üksikute toimeainetega olid ekstemporaalse kombinatsiooni puhul formoterooli- ja glükopürroonisisaldused vahetult pärast manustamist lühiajaliselt veidi suuremad. Tähelepanu juhitakse sellele, et farmakokineetika uuringutes kasutatud, ainult glükopürrooni sisaldavat rõhukonteineriga dosaatorinhalaatorit ei turustata.
Beklometasoondipropionaadi süsteemse ekspositsiooni ja kopsude eksponeerituse osas on annusega proportsionaalsust uuritud farmakokineetika uuringus tervetel uuritavatel, kellel kasutati Trimbowi mitteturustatavaid ravimvorme, mille glükopürroonisisaldus oli heaks kiidetud tugevusest kaks korda suurem (manustatuna mõõdetud annusena). Uuringus võrreldi andmeid, mis saadi pärast ravi Trimbowi ühekordse 200/6/25 mg annusega (4 inhalatsiooni) või Trimbowi ühekordse 100/6/25 mg annusega (4 inhalatsiooni) (mõlemad on mitteturustatavad ravimvormid, mille glükopürroonisisaldus on heaks kiidetud tugevusest kaks korda suurem). Trimbowi ühekordse 200/6/25 mg annusega ravi tulemusel oli süsteemne ekspositsioon ja kopsude eksponeeritus beklometasoondipropionaadile ja selle peamisele aktiivsele metaboliidile (beklometasoon-17-monopropionaadile) võrreldes Trimbowi ühekordse 100/6/25 mg annusega kaks korda suurem, mis on kooskõlas kahe ravimvormi erinevate tugevustega. Süsteemne ekspositsioon ja kopsude eksponeeritus glükopürroonile ning formoteroolile oli pärast kahte ravi sarnane, kuigi glükopürroonbromiidi C_{max}-i puhul täheldati suurt varieeruvust.

Võrdlus uuringute lõikes näitas, et beklometasoon-17-monopropionaadi, formoterooli ja glükopürrooni farmakokineetika on KOK-iga patsientidel, astmaga patsientidel ja tervetel inimestel sarnane.

Vahemahuti toime
Trimbowi kasutamine KOK-iga patsientidel koos *AeroChamber Plus*i vahemahutiga suurendas beklometasoon-17-monopropionaadi, formoterooli ja glükopürrooni jõudmist kopsudesse (maksimaalne plasmakontsentratsioon suurenes vastavalt 15%, 58% ja 60%). Üldine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{0-t}) vähenes veidi nii beklometasoon-17-monopropionaadil (37%) kui ka formoteroolil (24%), samas kui glükopürroonil see suurenes (45%). Vt ka lõik 4.2.

Neerufunktsiooni kahjustuse toime
Mõõdukas kuni raske neerufunktsiooni kahjustus ei mõjutanud beklometasoondipropionaadi, selle metaboliidi beklometasoon-17-monopropionaadi ja formoterooli kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC_{0-t}). Glükopürrooni puhul puudus mõju mõõduka kuni raske neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel. Siiski täheldati üldise kontsentratsioonikõvera aluse pindala kuni 2,5-kordset suurenemist raske neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus alla 30 ml/min/1,73 m^2) uriiniga erituva koguse olulise vähenemise tagajärjel (glükopürrooni renaalse kliirensi vähenemine ligikaudu 90%). Farmakokineetilise mudeliga tehtud simulatsioonid näitasid, et isegi ühismuutujate äärmuslike väärtuste korral (kehakaal alla 40 kg ja kaasnev glomerulaarfiltratsiooni kiirus alla 27 ml/min/1,73 m^2) jääb Trimbowi toimeainete kontsentratsioon ligikaudu 2,5-kordsesse vahemikku võrreldes kontsentratsiooniga tüüpilisel patsiendil, kelle ühismuutujad olid mediaanväärtustega.

Beklometasoondipropionaat

Beklometasoondipropionaat on eelravim, millel on nõrk seondumisafiinsus glükokortikoidretseptorite suhtes. See hüdrolüüsitakse esteraasensüümide abil aktiivseks metaboliidiks beklometasoon-17-monopropionaadiks, millel on tugevam lokaalne põletikuvastane toime kui eelravimil beklometasoondipropionaadil.

Imendumine, jaotumine ja biotransformatsioon
Inhaleeritud beklometasoondipropionaat imendub kiiresti kopsude kaudu. Enne imendumist toimub selle ulatuslik konversioon beklometasoon-17-monopropionaadiks enamikus kudedes leiduvate esteraasensüümide abil. Aktiivne metaboliit muutub süsteemselt saadavaks pärast ravimi imendumist kopsudest (36%) ja allaneelatud annuse imendumist seedetraktist. Allaneelatud beklometasoondipropionaadi biosaadavus on ebaolulise tähtsusega, kuid presüsteemse beklometasoon-17-monopropionaadiks muundumise tulemusel imendub 41% annusest aktiivse metaboliidina. Süsteemne kontsentratsioon suureneb koos inhaleeritava annuse suurendamisega peaaegu lineaarselt. Muutumatu beklometasoondipropionaadi ja beklometasoon-17-monopropionaadi absoluutne biosaadavus pärast inhaleerimist on vastavalt ligikaudu 2% ja 62% nominaalannusest. Pärast intravenoosset manustamist iseloomustab beklometasoondipropionaati ja selle aktiivset metaboliiti kiire plasmakliirens (vastavalt 150 ja 120 l/h), kusjuures beklometasoondipropionaadi jaotusruumala püsikontsentratsiooni juures on väike (20 l) ja selle aktiivne metaboliit jaotub suuremal määral kudedesse (424 l). Seondumine plasmavalkudega on mõõdukalt kõrge.

Eritumine
Beklometasoondipropionaadi peamine eritumistee on roojaga, põhiliselt polaarsete metaboliitidena. Beklometasoondipropionaadi ja selle metaboliitide renaalne eritumine on ebaolulise tähtsusega. Beklometasoondipropionaadi ja beklometasoon-17-monopropionaadi lõpliku eritumise poolväärtusajad on vastavalt 0,5 tundi ja 2,7 tundi.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid
Beklometasoondipropionaadi farmakokineetikat ei ole uuritud maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel, kuid kuna beklometasoondipropionaat metaboliseerub väga kiiresti soolenõres, seerumis, kopsudes ja maksas olevate esteraasensüümide abil, moodustades polaarsemad ained beklometasoon-21-monopropionaadi, beklometasoon-17-monopropionaadi ja beklometasooni, siis eeldatavasti maksafunktsiooni kahjustus beklometasoondipropionaadi farmakokineetikat ja ohutusprofiili ei muuda.

Formoterool

Imendumine ja jaotumine
Pärast inhaleerimist imendub formoterool nii kopsudest kui ka seedetraktist. Inhaleeritud annuse see fraktsioon, mis neelatakse alla pärast dosaatorinhalaatoriga manustamist, võib olla vahemikus 60...90%. Vähemalt 65% allaneelatud fraktsioonist imendub seedetraktist. Muutumatu aktiivse toimeaine maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 0,5...1 tundi pärast suukaudset manustamist. Formoterool seondub plasmavalkudega on 61...64% ulatuses, 34% seondub albumiiniga. Raviannustega saavutatud kontsentratsioonivahemikus seondumise küllastumist ei esinenud. Suukaudse manustamise järgne eritumise poolväärtusaeg on 2...3 tundi. Pärast 12...96 mikrogrammi formoterooli inhaleerimist on formoterooli imendumine lineaarne.

Biotransformatsioon
Formoterool metaboliseerub ulatuslikult ja peamine rada on otsene konjugatsioon fenoolhüdroksüülrühmas. Glükuroniidhappe konjugaat on inaktiivne. Teine oluline rada hõlmab O-demetüülimist, millele järgneb konjugatsioon fenool-2'-hüdroksüülrühmas. Formoterooli O-demetüülimisse on kaasatud tsütokroom P450 isoensüümid CYP2D6, CYP2C19 ja CYP2C9. Peamine metaboliseerumise koht näib olevat maks. Terapeutiliselt olulistes kontsentratsioonides formoterool CYP450 ensüüme ei inhibeeri.

Eritumine
Formoterooli kumulatiivne eritumine uriiniga pärast ühekordset inhaleerimist kuiva pulbri inhalaatorist suureneb lineaarselt annusevahemikus 12…96 mikrogrammi. Keskmiselt 8% ja 25% annusest eritus vastavalt muutumatul kujul ja kogu formoteroolina. 12 tervel inimesel pärast ühe 120-mikrogrammise annuse sissehingamist mõõdetud plasmakontsentratsioonide põhjal oli lõplik eritumise poolväärtusaeg 10 tundi. (R,R)- ja (S,S)-enantiomeerid moodustasid vastavalt ligikaudu 40% ja 60% uriiniga muutumatult eritunud toimeainest. Kahe enantiomeeri suhteline proportsioon jäi konstantseks ka muudes uuritud annusevahemikes ja pärast korduvat manustamist ei täheldatud ühe enantiomeeri kumuleerumist suhteliselt rohkem võrreldes teisega. Pärast suukaudset manustamist (40…80 mikrogrammi) eritus tervetel inimestel toimeaine 6...10% annusest muutumatul kujul uriiniga, kuni 8% annusest eritus glükuroniididena. Kokku eritub 67% formoterooli suukaudsest annusest uriiniga (peamiselt metaboliitidena) ja ülejäänu roojaga. Formoterooli renaalne kliirens on 150 ml/min.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid
Formoterooli farmakokineetikat ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel, kuid kuna formoterool eritub peamiselt hepaatilise metabolismi teel, võib raske maksakahjustusega patsientidel formoterooli ekspositsioon suureneda.

Glükopürroon

Imendumine ja jaotumine
Glükopürroon on kvaternaarse ammooniumi struktuuriga, mis piirab selle liikumist läbi bioloogiliste membraanide ja põhjustab aeglase, muutuva ja mittetäieliku imendumise seedetraktis. Pärast glükopürrooni inhaleerimist oli selle biosaadavus kopsudest 10,5% (koos aktiivsöe manustamisega) ja absoluutne biosaadavus 12,8% (ilma aktiivsöe manustamiseta), mis kinnitas piiratud imendumist seedetraktist ja näitas, et üle 80% glükopürrooni süsteemsest kontsentratsioonist saavutati kopsudest imendumise teel. Pärast seda, kui KOK-i patsiendid olid korduvalt inhaleerinud rõhukonteineris dosaatorinhalaatorist annuseid vahemikus 12,5...50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, oli glükopürrooni farmakokineetika lineaarne ja vähene süsteemne akumuleerumine ilmnes püsikontsentratsiooni juures (kumulatsioonikoefitsiendi mediaan 2,2...2,5).
Inhaleeritud glükopürrooni jaotusruumala (V_z) oli suurem võrreldes intravenoosse infusiooniga (6420 l *vs*. 323 l), mis näitab aeglasemat eritumist pärast inhaleerimist.

Biotransformatsioon
Glükopürrooni ainevahetus *in vitro* (inimeste, koerte, rottide, hiirte ja küülikute maksa mikrosoomid ja hepatotsüüdid) oli liikide lõikes sarnane ja peamine metaboolne reaktsioon oli fenüül- või tsüklopentüülringide hüdroksüülimine. Tuvastati, et CYP2D6 on ainus glükopürrooni metaboliseeriv ensüüm.

Eritumine
Tervetel vabatahtlikel oli glükopürrooni keskmine eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi pärast intravenoosset süstimist, KOK-iga patsientidel oli see pärast inhaleerimist püsikontsentratsiooni juures vahemikus 5...12 tundi. Pärast glükopürrooni ühte intravenoosset süstet eritus 40% annusest uriiniga 24 tunni jooksul. KOK-iga patsientidel, kes said korduvalt kaks korda ööpäevas inhaleeritavat glükopürrooni, oli püsikontsentratsiooni juures annuse uriiniga erituv fraktsioon vahemikus 13,0...14,5%. Keskmine renaalne kliirens oli kõigi katsetatud annuste lõikes sarnane pärast nii ühekordset kui ka korduvat inhaleerimist (vahemik 281...396 ml/min).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ohutusfarmakoloogia

Inhalatsiooniuuringus telemeetriliselt jälgitavatel koertel oli Trimbowi ägedate kõrvaltoimete avaldumise peamine sihtsüsteem kardiovaskulaarne süsteem (südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu langus, EKG muutused suuremate annuste korral). Need toimed olid tõenäoliselt peamiselt seotud formoterooli beeta2-adrenergilise toime ja glükopürrooni muskariiniretseptorite vastase toimega. Puudusid tõendid kolme ravimi kombinatsiooni superaditiivsete toimete kohta võrreldes üksikute koostisosadega.

Korduvtoksilisus

Trimbowi kuni 13-nädalastel korduvannuse inhalatsiooniuuringutes rottidel ja koertel olid peamised täheldatud kõrvalekalded seotud toimetega immuunsüsteemile (tõenäoliselt beklometasoondiproprionaadi ja selle aktiivse metaboliidi beklometasoon-17-monopropionaadi süsteemse kortikosteroidse toime tõttu) ja kardiovaskulaarsele süsteemile (tõenäoliselt seotud formoterooli beeta2-adrenergilise toime ja glükopürrooni muskariiniretseptorite vastase toimega). Kolme ravimi kombinatsiooni toksikoloogiline profiil peegeldas üksikute toimeainete omi ilma olulise toksilisuse suurenemise ja ootamatute leidudeta.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Beklometasoondipropionaati/beklometasoon-17-monopropionaati peeti vastutavaks reproduktsioonitoksilise toime eest rottidel, sh tiinestuvuse vähenemine ja fertiilsusindeksi langus, muutused varase embrüonaalse arengu parameetrites (tiinuse katkemine), luustumise hilinemine ja vistseraalsete arenguhäirete esinemissageduse suurenemine; samas kui tokolüütilised ja muskariiniretseptorite vastased toimed, mida seostati formoterooli beeta2-adrenergilise toime ja glükopürrooni muskariiniretseptorite vastase toimega, avaldusid tiinetel rottidel tiinuse hilises etapis ja/või laktatsiooni varases etapis, mille tagajärjel pojad surid.

Genotoksilisus

Trimbowi genotoksilisust ei ole hinnatud, kuid tavauuringutes puudus üksikutel toimeainetel genotoksiline toime.

Kartsinogeensus

Trimbowiga ei ole kartsinogeensusuuringuid tehtud, kuid 104-nädalane kartsinogeensuse inhalatsiooniuuringus rottidel ja 26-nädalane suukaudse manustamisega kartsinogeensusuuringus transgeensetel Tg-rasH2 hiirtel puudus glükopürroonbromiidil kartsinogeenne potentsiaal ja

beklometasoondiproprionaadi ning formoteroolfumaraadi pikaajaliste, rottidel tehtud uuringute avaldatud andmed ei viita kliiniliselt olulise kartsinogeense potentsiaali võimalusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba etanool
Vesinikkloriidhape
Norfluraan (propellent)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

<u>60 pihustusega rõhukonteiner</u>

21 kuud.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 2 kuu jooksul temperatuuril 25°C. Pärast väljastamist võib ravimpreparaati hoida 2 kuu jooksul temperatuuril kuni 25°C.

<u>120 (üksik- või mitmikpakend) ja 180 pihustusega rõhukonteiner</u>

22 kuud.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 kuu jooksul temperatuuril 25°C. Pärast väljastamist võib ravimpreparaati hoida 4 kuu jooksul temperatuuril kuni 25°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.
Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.
Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

<u>Enne väljastamist</u>

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused kasutamise ajal vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mõõteklapiga rõhukonteiner (alumiiniumist). Rõhukonteiner on sisestatud polüpropüleenist inhalaatorisse, mis koosneb huulikust ja annuseloendurist (60 annuseliste või 120 annuseliste rõhukonteinerite puhul) või annusenäidikust (180 annuseliste rõhukonteinerite puhul), ja millel on polüpropüleenist huulikukork.

Pakendi suurused
Pakend ühe konteineriga, milles on kas 60, 120 või 180 pihustust
Mitmikpakendid 240 pihustusega (kaks konteinerit, igaühes 120 pihustust).
Mitmikpakend, mis sisaldab 360 pihustust (3 konteinerit, igaühes 120 pihustust).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Apteekrid:
Märkida pakendile patsiendile väljastamise kuupäev.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuli 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trimbow 172 mikrogrammi/5 mikrogrammi/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks inhaleeritav annus (huulikust väljuv annus) sisaldab 172 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni (11 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 200 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni (12,5 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Trimbow sisaldab 8,856 mg etanooli ühes pihustuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsiooniaerosool, lahus (inhalatsiooniaerosool)

Värvitu kuni kollakas vedel lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Astma säilitusravi täiskasvanutel, kellel ei piisa säilitusraviks kombinatsioonravist pikatoimelise beeta2-agonisti ja inhaleeritava kortikosteroidi suure annusega ja kellel on olnud üks või rohkem astma ägenemisjuhtu eelnenud aastal.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus on kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.
Maksimaalne annus on kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Patsientidele tuleb soovitada Trimbowit kasutada iga päev ka juhul, kui sümptomid puuduvad.

Kui sümptomid tekivad annuste manustamise vahelisel ajal, tuleb nende koheseks leevendamiseks kasutada inhaleeritavat lühitoimelist beeta-2-agonisti.

Trimbowi algannuse tugevuse (87/5/9 mikrogrammi või 172/5/9 mikrogrammi) valimisel tuleb arvesse võtta patsientide haiguse raskusastet; nende varasemat astmaravi, sh inhaleeritavate kortikosteroidide annust, ning patsientide astmasümptomite praegust allumist ravile ja nende ägenemise riski tulevikus.

Raviannuse järkjärguline vähendamine

Raviarst peab patsientide seisundit regulaarselt uuesti hindama, et nende beklometasooni/formoterooli/glükopürrooni annused oleksid optimaalsed ja neid muudetakse ainult arsti soovitusel. Annused tuleb tiitrida väikseimate annusteni, millega on võimalik tagada astma sümptomid efektiivne kontroll.

Järkjärgulise ülemineku kohta beklometasoondipropionaati sisaldava suure tugevusega ravimiga (Trimbow 172/5/9 mikrogrammi) ravilt beklometasoondipropionaati sisaldava mõõduka tugevusega ravimiga (Trimbow 87/5/9 mikrogrammi) ravile andmed puuduvad.

Patsientide erirühmad

Eakad
Eakatel (65-aastased ja vanemad) ei ole vaja annust kohandada.

Neerufunktsiooni kahjustus
Trimbowit võib kasutada soovitatavas annuses kerge (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [*glomerular filtration rate*, GFR] > 50 kuni < 80 ml/min/1,73 m^2) kuni mõõduka (GFR > 30 kuni < 50 ml/min/1,73 m^2) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Kasutamist raske neerufunktsiooni kahjustusega (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) või dialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (GFR < 15 ml/min/1,73 m^2) patsientidel, eriti, kui sellega kaasneb kehakaalu oluline langus, tuleb kaaluda ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus
Trimbowi kasutamise kohta raske maksafunktsiooni kahjustusega (klassifitseeritud Childi-Pugh' klass C) patsientidel asjakohased andmed puuduvad ja neil patsientidel tuleb ravimit kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed
Trimbowi ohutus ja efektiivsus lastel (alla 18 aasta vanused) ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Inhalatsiooniks.

Ravimi nõuetekohaseks manustamiseks peab arst või mõni teine tervishoiutöötaja näitama patsiendile inhalaatori õiget kasutamist. Samuti peavad nad korrapäraselt kontrollima, kas patsiendi inhaleerimistehnika on õige (vt lõik „*Kasutusjuhised*" allpool). Patsiendile tuleb soovitada pakendi infoleht hoolikalt läbi lugeda ja järgida selles antud kasutusjuhiseid.

Ravimi inhalaatori tagaküljel on annuseloendur, mis näitab allesolevate annuste arvu. Iga kord, kui patsient vajutab konteinerit, vabastatakse üks lahuse pihustus ja loendur loeb ühe annuse vähemaks. Patsienti tuleb teavitada, et inhalaatorit ei tohi maha pillata, sest selle tagajärjel võib loendur annuste arvu vähemaks loendada.

Kasutusjuhised

Inhalaatori ettevalmistamine
Enne inhalaatori esmakordset kasutamist peab patsient inhalaatori töökorda seadmiseks pihustama ühe annuse õhku. Enne 60 või 120 pihustusega rõhukonteineri ettevalmistamist peab olema loenduris kuvatud vastavalt number 61 või 121. Pärast ettevalmistamist peab olema loenduris kuvatud number 60 või 120.

Inhalaatori kasutamine
Inhalaatorist inhaleerimisel peab patsient seisma püsti või istuma sirge seljaga. Tuleb toimida järgmiselt.

OLULINE! Toiminguid 2...5 ei tohi sooritada liiga kiiresti.

1. Patsient peab eemaldama huulikult kaitsekorgi, kontrollima, et huulik oleks puhas ja tolmuvaba ning muude võõrosakesteta.
2. Patsient peab oma kopsude tühjendamiseks aeglaselt ja võimalikult sügavalt välja hingama.
3. Patsient peab hoidma inhalaatorit vertikaalselt, mahutiosa üleval, ja asetama huuliku hammaste vahele ilma seda hammustamata. Huuled tuleb sulgeda ümber huuliku ja keel peab olema sirgelt selle all.
4. Samal ajal peab patsient hingama aeglaselt ja sügavalt suu kaudu sisse, kuni kopsud on õhku täis (selleks kulub ligikaudu 4...5 sekundit). Kohe pärast sissehingamise alustamist peab patsient vajutama tugevalt rõhukonteineri ülemisele otsale, et vabastada üks pihustus.
5. Seejärel peab patsient hinge kinni hoidma nii kaua, kui on võimalik, eemaldama inhalaatori suust ja hingama aeglaselt välja. Patsient ei tohi välja hingata inhalaatorisse.
6. Seejärel peab patsient kontrollima annuseloendurit ja veenduma, et see on vastavalt edasi liikunud.

Teise pihustuse sissehingamiseks peab patsient hoidma inhalaatorit vertikaalasendis ligikaudu 30 sekundit ja kordama 2. kuni 6. toimingut.

Kui pärast inhaleerimist tuleb kas inhalaatorist või suunurkadest udu, tuleb protseduuri korrata alates 2. toimingust.

Pärast kasutamist peab patsient sulgema inhalaatori huuliku kaitsekorgiga ja kontrollima annuseloendurit.

Pärast inhaleerimist peab patsient loputama oma suud veega või kuristama ilma vett alla neelamata või pesema hambad (vt ka lõik 4.4).

Millal tuleb hankida uus inhalaator?
Patsiendile tuleb soovitada hankida uus inhalaator, kui annuseloenduril on kuvatud number 20. Ta peab lõpetama inhalaatori kasutamise, kui loenduril on kuvatud 0, sest seadmes ei pruugi olla alles piisavalt pihustuse täisannuse vabastamiseks.

Lisajuhised patsientide erirühmadele
Nõrga käehaardega patsientidel võib olla lihtsam hoida inhalaatorit mõlema käega. Sellisel juhul tuleb nimetissõrmed asetada rõhukonteineri peale ja mõlemad pöidlad inhalaatori alla.

Patsiendid, kellel on raskusi aerosooli manustamise ja sissehingamise sünkroonimisega, võivad kasutada *AeroChamber Plus*i vahemahutit, mida tuleb nõuetekohaselt puhastada vastavalt infolehes antud juhistele. Arst või apteeker peab patsienti juhendama, kuidas inhalaatorit ning vahemahutit õigesti kasutada ja selle eest hoolt kanda, ning kontrollima kasutustehnikat, et tagada inhaleeritud toimeaine optimaalne jõudmine kopsudesse. Selleks peavad *AeroChamber Plus*i kasutavad patsiendid hingama ühe korra pidevalt, aeglaselt ja sügavalt vahemahuti kaudu sisse, nii et manustamisel ja inhaleerimisel ei ole ajalist vahet. Alternatiivselt võivad patsiendid ravimi omastamiseks pärast manustamist lihtsalt sisse ja välja hingata (suu kaudu), nagu on juhendatud vahemahuti infolehes (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

Puhastamine
Inhalaatori korrapäraseks puhastamiseks peavad patsiendid iga nädal eemaldama huulikult korgi ning puhastama huulikut seest ja väljast kuiva lapiga. Nad ei tohi eemaldada rõhukonteinerit annusetäiturist ega kasutada huuliku puhastamiseks vett või teisi vedelikke.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mitte kasutada akuutseks raviks

Ravim ei ole näidustatud ägedate bronhospasmi episoodide raviks ega akuutse haiguse ägenemise raviks (st hooravimina).

Ülitundlikkus

Pärast manustamist on teatatud kohestest ülitundlikkusreaktsioonidest. Kui ilmnevad allergilistele reaktsioonidele viitavad nähud, eriti angioödeem (sh hingamis- või neelamisraskused; keele-, huulte- ja näoturse), urtikaaria või nahalööve, tuleb ravi viivitamatult katkestada ja alustada alternatiivset ravi.

Paradoksaalne bronhospasm

Kohe pärast manustamist võib tekkida paradoksaalne bronhospasm koos vilistava hingamise ja hingamisraskuste süvenemisega. Seda tuleb viivitamatult ravida mõne kiiretoimelise inhaleeritava bronhilõõgastiga (leevendusravim). Ravi tuleb kohe katkestada, tuleb hinnata patsiendi seisundit ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Haiguse süvenemine

Soovitatav on ravi järsku mitte lõpetada. Kui patsient peab ravi ebaefektiivseks, tuleb ravi jätkata, kuid pöörduda arsti poole. Leevendavate bronhilõõgastite kasutamise sagenemine näitab põhihaiguse süvenemist ja annab põhjuse ravi ümberhindamiseks. Sümptomite ootamatu või kiire süvenemine võib olla eluohtlik ja patsient peab minema viivitamatult arstlikule läbivaatusele.

Kardiovaskulaarsed toimed

Pikatoimeliste beeta-2-agonistide ja pikatoimeliste muskariini antagonistide olemasolu tõttu tuleb Trimbowit kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on südame rütmihäired, eriti kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad ja tahhüarütmiad (kiire ja/või ebaühtlane südame löögisagedus, sh kodade virvendus), idiopaatiline subvalvulaarne aordistenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomüopaatia, raske südamehaigus (eriti äge müokardiinfarkt, isheemiline südamehaigus, südame paispuudulikkus), oklusiivsed vaskulaarsed haigused (eriti arterioskleroos), arteriaalne hüpertensioon ja aneurüsm. Samuti tuleb ettevaatusega ravida patsiente, kellel on diagnoositud või kahtlustatakse kas kaasasündinud või ravimitest põhjustatud QTc-intervalli pikenemist (QTc > 450 millisekundit meestel või > 470 millisekundit naistel). Trimbowi kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli diagnoositud eespool kirjeldatud kardiovaskulaarsed seisundid. Piiratud andmed astma ja kaasuvate kardiovaskulaarsete haiguste või riskiteguritega patsientide kohta viitavad sellele, et nendel patsientidel on ka suurem kõrvaltoimete, nt paiksete seeninfektsioonide või düsfoonia tekkerisk (vt lõik 4.8).

Halogeenitud anesteetikumidega anesteesia planeerimisel tuleb tagada, et Trimbowit ei manustata vähemalt 12 tundi enne anesteesia algust, kuna on oht südame rütmihäirete tekkeks.

Ettevaatusega tuleb ravida ka türeotoksikoosi, suhkurtõve, feokromotsütoomi ja ravimata hüpokaleemiaga patsiente.

Kortikosteroidide süsteemsed toimed

Süsteemsed toimed võivad ilmneda mis tahes inhaleeritava kortikosteroidiga, eriti pikaajaliselt määratud suurte annuste korral. Trimbowi ööpäevane annus vastab inhaleeritava kortikosteroidi suurele annusele. Lisaks ilmnevad need toimed märksa väiksema tõenäosusega kui suukaudsete kortikosteroidide manustamisel. Võimalikud süsteemsed toimed on muu hulgas järgmised: Cushingi sündroom, Cushingi-laadsed tunnused, neerupealiste supressioon, kasvupeetus, luu mineraalse tiheduse vähenemine ja harvemini ka erinevad psühholoogilised või käitumishäired, sh

psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel). Seetõttu on oluline patsiendi korrapärane läbivaatus ja inhaleeritavate kortikosteroidide annus vähendatakse väikseima efektiivse annuseni, mis võimaldab säilitada kontrolli astma üle (vt lõik 4.2).

Trimbowit tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on aktiivne või latentne kopsutuberkuloos, ja hingamisteede seen- ja viirusinfektsioonidega patsientidele.

Hüpokaleemia

Beeta2-agonistravi tagajärjel võib tekkida potentsiaalselt raske hüpokaleemia. See võib põhjustada kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Eriti ettevaatlik tuleb olla raske haigusega patsientidega, sest hüpoksia võib seda kõrvaltoimet võimendada. Hüpokaleemiat võib võimendada ka samaaegne ravi muude hüpokaleemiat esile kutsuda võivate ravimitega, näiteks ksantiini derivaatide, steroidide ja diureetikumidega (vt lõik 4.5).
Ettevaatlik soovitatakse olla ka mitme leevendava bronhilõõgasti kasutamisel. Sellistes olukordades soovitatakse jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Hüperglükeemia

Formoterooli inhaleerimine võib põhjustada vere glükoosisisalduse suurenemist. Seetõttu tuleb suhkurtõvega patsientidel jälgida ravi ajal vere glükoosisisaldust kehtivate ravijuhendite kohaselt.

Antikolinergiline toime

Glükopürrooni tuleb ettevaatusega kasutada suletudnurga glaukoomi, prostaatilise hüperplaasia või kusepeetusega patsientidel. Patsiente tuleb teavitada ägeda suletudnurga glaukoomi nähtudest ning sümptomitest ja sellest, et nende nähtude ning sümptomite tekkimisel tuleb ravi lõpetada ja võtta viivitamatult ühendust oma arstiga.
Lisaks ei ole pikaajaline koosmanustamine muude antikolinergikume sisaldavate ravimitega soovitatav glükopürrooni antikolinergilise toime tõttu (vt lõik 4.5).

Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Raske neerufunktsiooni kahjustusega, sh dialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, eriti, kui sellega kaasneb kehakaalu oluline langus, võib Trimbowit kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 5.2). Neid patsiente tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib Trimbowit kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 5.2). Neid patsiente tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Orofarüngeaalsete infektsioonide vältimine

Orofarüngeaalse kandidiaasi riski vähendamiseks tuleb patsientidel soovitada pärast määratud annuse inhaleerimist loputada oma suud veega ilma seda alla neelamata või pesta hambaid.

Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla muu hulgas kae, glaukoom või harvikhaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel.

Raviannuse järkjärguline vähendamine

Arst peab patsiendi seisundit regulaarselt uuesti hindama, et nende beklometasooni/formoterooli/glükopürrooni annused oleksid optimaalsed ja neid muudetaks ainult arsti soovitusel. Annused tuleb tiitrida väikseimate annusteni, millega on võimalik tagada astma sümptomid efektiivne kontroll.

Järkjärgulise ülemineku kohta beklometasoondipropionaati sisaldava suure tugevusega ravimiga (Trimbow 172/5/9 mikrogrammi) ravilt beklometasoondipropionaati sisaldava mõõduka tugevusega ravimiga (Trimbow 87/5/9 mikrogrammi) ravile andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

Etanooli sisaldus

Ravim sisaldab 8,856 mg etanooli ühes pihustuses, mis vastab 17,712 mg-le ühes kahest pihustusest koosnevas annuses. Teoreetiline koostoimevõimalus on eriti tundlikel patsientidel, kes võtavad disulfiraami või metronidasooli.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Kuna glükopürroon eritub peamiselt neerude kaudu, võib koostoimeid esineda ravimitega, mis toimivad renaalsele eritumismehhanismile (vt lõik 5.2). Neerudes avalduva orgaanilise katiooni transporti inhibeeriva toime tõttu inhaleeritava glükopürrooni jaotumisele (OCT2- ja MATE1-transporterite inhibiitorina katsetati tsimetidiini) suurenes tsimetidiiniga koosmanustamisel vähesel määral glükopürrooni üldine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{0-t}) (16%) ja vähenes veidi selle renaalne kliirens (20%).

Beklometasoon sõltub CYP3A metabolismist vähem kui mõned muud kortikosteroidid ja üldiselt on koostoimed vähetõenäolised. Siiski ei saa tugevatoimelise CYP3A inhibiitori (nt ritonaviir, kobitsistaat) samaaegsel kasutamisel välistada süsteemsete kõrvaltoimete võimalust ja seetõttu soovitatakse nende ravimite kasutamisel olla ettevaatlik ja patsiente nõuetekohaselt jälgida.

Farmakodünaamilised koostoimed

Formoterool
Inhaleeritavat formoterooli kasutavatel patsientidel tuleb vältida mittekardioselektiivsete beetablokaatorite (sh silmatilgad) kasutamist. Kui neid mõjuvatel põhjustel siiski manustatakse, väheneb või kaob formoterooli toime.

Muude beeta-adrenergiliste ravimite samaaegne kasutamine võib põhjustada aditiivseid toimeid, seetõttu tuleb olla ettevaatlik muude beeta-adrenergiliste ravimite määramisel samaaegselt formoterooliga.

Samaaegne ravi kinidiini, disopüramiidi, prokaiinamiidi, antihistamiinide, monoamiini oksüdaasi inhibiitorite, tritsükliliste antidepressantide ja fenotiasiinidega võib pikendada QTc-intervalli ning suurendada ventrikulaarsete rütmihäirete riski. Lisaks võivad levodopa, levotüroksiin, oksütotsiin ja alkohol nõrgendada südame beeta2-sümpatomimeetikumide taluvust.

Samaaegne ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sh sarnaste omadustega ravimitega nagu furasolidoon ja prokarbasiin, võib põhjustada hüpertensiivseid reaktsioone.

Patsientidel, kes saavad samaaegselt anesteesiat halogeenitud süsivesinikega, on suurem rütmihäirete tekkerisk.

Samaaegne ravi ksantiini derivaatide, steroidide või diureetikumidega võib võimendada beeta2-agonistide võimalikku hüpokaleemilist toimet (vt lõik 4.4). Hüpokaleemia võib digitaalise glükosiididega ravi saavatel patsientidel põhjustada eelsoodumust rütmihäirete tekkeks.

Glükopürroon
Trimbowi pikaajalist koosmanustamist muude antikolinergikume sisaldavate ravimitega ei ole uuritud ja seetõttu ei ole see soovitatav (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Puuduvad kogemused või tõendid ohutusega seotud probleemidest propellendi norfluraani (HFA134a) kasutamise kohta inimestel raseduse või imetamise ajal. Siiski ei ilmnenud uuringutes HFA134a toime kohta kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid loomade reproduktiivsele funktsioonile ja embrüonaalsele arengule.

Rasedus

Trimbowi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.
Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). On teada, et glükokortikoidid avaldavad toimet tiinuse varases järgus, samas kui beeta-2-sümpatomimeetikumidel, nt formoterool, on tokolüütiline toime. Seetõttu on ettevaatusena parem vältida Trimbowi kasutamist raseduse ja sünnituse ajal.

Trimbowit võib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui oodatav kasu patsiendile ületab võimaliku riski lootele. Imikute ja vastsündinute emasid, kes saavad suuri annuseid, tuleb jälgida neerupealiste supressiooni suhtes.

Kui ravi raseduse ajal on vajalik, tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust (vt lõik 4.2).

Imetamine

Puuduvad asjakohased kliinilised andmed Trimbowi kasutamise kohta inimestel imetamise ajal.

Glükokortikoidid erituvad rinnapiima. On asjakohane oletada, et beklometasoondipropionaat ja selle metaboliidid erituvad samuti rinnapiima.
Ei ole teada, kas formoterool või glükopürroon (sh nende metaboliidid) erituvad rinnapiima, kuid neid on tuvastatud lakteerivate loomade piimas. Antikolinergikumid, nt glükopürroon, võivad pärssida laktatsiooni.
Rinnaga toitmise katkestamine või Trimbowiga ravi katkestamine/ravist hoidumine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Konkreetseid uuringuid Trimbowi ohutuse kohta inimeste fertiilsusele ei ole läbi viidud. Loomkatsed on näidanud fertiilsuse häireid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trimbow ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini KOK-i või astmaga patsientidel teatatud kõrvaltoimed olid (vastavad esinemissagedused) düsfoonia (0,3% ja 1,5%) ja suuõõne kandidiaas (0,8% ja 0,3%), mida tavaliselt seostatakse inhaleeritavate kortikosteroididega; lihasespasmid (0,4% ja 0,2%), mida võib seostada pikatoimelise beeta2-agonistiga, ja suukuivus (0,4% ja 0,5%), mis on tüüpiline antikolinergiline kõrvaltoime.
Astmaatilistel patsientidel kalduvad kõrvaltoimed tekkima esimese 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist ja nende esinemissagedus väheneb pikemaajalisel kasutamisel (pärast 6 ravikuud).

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on loetletud kliiniliste uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud beklometasoondipropionaadi/formoterooli/glükopürrooniga seostatud kõrvaltoimed, samuti eraldi turustatavate komponentidega seostatud kõrvaltoimed; need on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.
Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA-organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kopsupõletik (KOK-iga patsientidel), farüngiit, suuõõne kandidiaas, kuseteede infektsioon[1], nasofarüngiit[1]	Sage
	Gripp[1], suuõõne seeninfektsioon, orofarüngeaalne kandidiaas, ösofageaalne kandidiaas, fungaalne (oro)farüngiit, sinusiit[1], riniit[1], gastroenteriit[1], vulvovaginaalne kandidiaas[1]	Aeg-ajalt
	Alumiste hingamisteede seeninfektsioon	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	Granulotsütopeenia[1]	Aeg-ajalt
	Trombotsütopeenia[1]	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Allergiline dermatiit[1]	Aeg-ajalt
	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh erüteem; huulte, näo-, silma- ja farüngeaalne ödeem	Harv
Endokriinsüsteemi häired	Neerupealiste supressioon[1]	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia, hüperglükeemia	Aeg-ajalt
	Söögiisu vähenemine	Harv
Psühhiaatrilised häired	Rahutus[1]	Aeg-ajalt
	Psühhomotoorne hüperaktiivsus[1], unehäired[1], ärevus, depressioon[1], agressiivsus[1], muutused käitumises (peamiselt lastel) [1]	Esinemissagedus teadmata
	Unetus	Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Treemor, pearinglus, düsgeusia[1], hüpesteesia[1]	Aeg-ajalt
	Hüpersomnia	Harv
Silma kahjustused	Nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)	Esinemissagedus teadmata
	Glaukoom[1], katarakt[1]	Väga harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Otosalpingiit[1]	Aeg-ajalt

MedDRA-organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Südame häired	Kodade virvendus, elektrokardiogrammis QT pikenemine, tahhükardia, tahhüarütmia[1], palpitatsioonid	Aeg-ajalt
	Stenokardia (stabiilne[1] ja ebastabiilne), ekstrasüstolid (ventrikulaarsed[1] ja supraventrikulaarsed), nodaalne rütm, siinusbradükardia	Harv
Vaskulaarsed häired	Hüpereemia[1], nahaõhetus[1], hüpertensioon	Aeg-ajalt
	Vere ekstravasatsioon	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düsfoonia	Sage
	Astmaatiline kriis[1], köha, produktiivne köha[1], kõriärritus, epistaksis[1], farüngeaalne erüteem	Aeg-ajalt
	Paradoksaalne bronhospasm[1], astma ägenemine, orofarüngeaalne valu, farüngeaalne põletik, kurgukuivus	Harv
	Düspnoe[1]	Väga harv
Seedetrakti häired	Diarröa[1], suukuivus, düsfaagia[1], iiveldus, düspepsia[1], põletav tunne huultel[1], hambakaaries[1], (aftoosne) stomatiit	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve[1], urtikaaria, pruuritus, hüperhidroos[1]	Aeg-ajalt
	Angioödeem[1]	Harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasspasmid, müalgia, valu jäsemetes[1], luu- ja lihasevalu rindkeres[1]	Aeg-ajalt
	Kasvupeetus[1]	Väga harv
Neerude ja kuseteede häired	Düsuuria, kusepeetus, nefriit[1]	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus[1],	Aeg-ajalt
	Asteenia	Harv
	Perifeerne ödeem[1]	Väga harv
Uuringud	Suurenenud C-reaktiivse valgu sisaldus[1], suurenenud trombotsüütide arv[1], suurenenud vabade rasvhapete sisaldus[1], suurenenud insuliinisisaldus veres[1], suurenenud ketokehade sisaldus veres[1], vähenenud kortisoolisisaldus[1]	Aeg-ajalt
	Vererõhu tõus[1], vererõhu langus[1]	Harv
	Vähenenud luutihedus[1]	Väga harv

[1] Kõrvaltoimed, millest on teatatud ravimi vähemalt ühe koostisosa ravimi omaduste kokkuvõttes, kuid mida ei täheldatud kõrvaltoimetena Trimbowi kliinilise väljatöötamise käigus.

Täheldatud kõrvaltoimeid on tüüpiliselt haigustega seostatud järgmiselt:

Beklometasoondipropionaat
Kopsupõletik, suuõõne seeninfektsioonid, alumiste hingamisteede seeninfektsioon, düsfoonia, kurguärritus, hüperglükeemia, psühhiaatrilised häired, vähenenud kortisoolisisaldus, nägemise ähmastumine.

Formoterool
Hüpokaleemia, hüperglükeemia, treemor, palpitatsioonid, lihasspasmid, elektrokardiogrammis QT pikenemine, vererõhu tõus, vererõhu langus, kodade virvendus, tahhükardia, tahhüarütmia, stenokardia (stabiilne ja ebastabiilne), ventrikulaarsed ekstrasüstolid, nodaalne rütm.

Glükopürroon
Glaukoom, kodade virvendus, tahhükardia, palpitatsioonid, suukuivus, hambakaaries, düsuuria, kusepeetus, kuseteede infektsioon.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Trimbowi üleannustamisel võivad nähud ja sümptomid tekkida üksikkomponentide farmakoloogilise toime tagajärjel, sh need, mida on täheldatud muude beeta2-agonistide või antikolinergikumide üleannustamisel ja mis ühtivad inhaleeritavate kortikosteroidide klassi teadaolevate toimetega (vt lõik 4.4). Üleannustamisel peab patsient saama toetavat sümptomaatilist ravi ja teda tuleb vajadusel nõuetekohaselt jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenerglised ained kombinatsioonis antikolinergiliste ainetega, k.a kolmikkombinatsioonid kortikosteroididega. ATC-kood: R03AL09.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Trimbowi ravimvorm on beklometasoondipropionaati, formoterooli ja glükopürrooni (BDP/FF/G) sisaldav lahus, mis moodustab aerosooli ülipeente osakestega, mille aerodünaamilise diameetri mediaan (*mass median aerodynamic diameter*, MMAD) on ligikaudu 1,1 mikromeetrit, sisaldades kõiki kolme komponenti. Trimbowi aerosooliosakesed on keskmiselt oluliselt väiksemad kui mitteülipeente osakestega ravimvormidel. Beklometasoondipropionaadi toime on sellisel juhul tugevam kui ravimvormidel, mille osakesed on mitteülipeened (Trimbowis sisalduv 100 mikrogrammi ülipeent beklometasoondipropionaati võrdub 250 mikrogrammi beklometasoondipropionaadiga mitteülipeenes ravimvormis).

Beklometasoondipropionaat
Soovitatavates annustes inhalatsiooni teel manustatav beklometasoondipropionaat avaldab kopsudes põletikuvastast toimet. Glükokortikoide kasutatakse laialdaselt põletiku supresseerimiseks krooniliste hingamisteede põletike korral. Nende toimet vahendab seondumine glükokortikoidretseptoritega tsütoplasmas, mille tulemusena suureneb põletikuvastaseid valke kodeerivate geenide transkriptsioon.

Formoterool
Formoterool on selektiivne beeta2-adrenergiline agonist, mis lõõgastab hingamisteede pöörduva obstruktsiooniga patsientidel bronhide silelihaseid. Bronhodilateeriv toime algab kiiresti kuni 1…3 minuti jooksul pärast inhaleerimist ja kestab 12 tundi pärast ühekordset annust.

Glükopürroon
Glükopürroon on suure afiinsusega pikatoimeline muskariiniretseptori antagonist (antikolinergikum), mida inhaleeritakse bronhodilateerivas ravis. Glükopürroon blokeerib atsetüülkoliini bronhe ahendava toime hingamisteede silelihasrakkudele ja laiendab seega hingamisteid. Nagu on näidatud, on glükopürroonbromiid suure afiinsusega muskariiniretseptori antagonist, millel on üle nelja korra suurem selektiivsus inimese M3-retseptorite suhtes võrreldes inimese M2-retseptoritega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Astma kliinilise arendusprogrammi III faas hõlmas kahte 52-nädalase kestusega, randomiseeritud, topeltpimedat, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringut, millest üks tehti mõõduka tugevusega inhaleeritavate kortikosteroididega (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN) ja teine tehti suure tugevusega inhaleeritavate kortikosteroididega (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Mõlemad uuringud tehti astma kliinilise diagnoosiga täiskasvanud patsientidel, kellel ei allunud astma säilitusravile kahe ravimiga –inhaleeritava kortikosteroidi / pikatoimelise beeta-2-antagonisti kombinatsiooni mõõduka annusega (TRIMARAN) või suure annusega (TRIGGER) (küsimustiku ACQ-7 (astmakontrolli küsimustik, *Asthma Control Questionnaire*) skoor ≥ 1,5). Uuringusse kaasamiseks pidi patisentidel olema eelnenud aastal olnud vähemalt üks astma ägenemine, mille korral oli olnud vaja ravi süsteemsete kortikosteroididega või erakorralise meditsiini osakonna külastamist või hospitaliseerimist.

Uuringus TRIMARAN võrreldi BDP/FF/G-d annuses 87/5/9 (N = 579) beklometasoondipropionaadi (BDP) ja formoterooli (FF) fikseeritud kombinatsiooni annusega 100/6 mikrogrammi (vastab manustatud annusele 84,6/5,0) (N = 576), manustatuna kaks annust kaks korda ööpäevas. Uuringus TRIGGER võrreldi BDP/FF/G-d annuses 172/5/9 (N = 573) eraldi BDP ja FF-i fikseeritud kombinatsiooni annusega 200/6 mikrogrammi (manustatud annus 177,7/5,1) (N = 576), manustatuna kaks annust kaks korda ööpäevas, või avatud, kolme ravimi ekstemporaalse kombinatsiooni ravirühmas manustatuna lisaks tiotroopiumile annuses 2,5 mikrogrammi (N = 288), manustatuna kaks annust üks kord ööpäevas.

Uuringute põhieesmärk oli näidata kas BDP/FF/G annuse 87/5/9 või BDP/FF/G annuse 172/5/9 (kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas) paremust võrreldes kahe ravimi vastava fikseeritud kombinatsiooniga (inhaleeritava kortikosteroidi / pikatoimelise beeta-2-antagonisti kombinatsiooni mõõdukas või suur annus) esmaste kaastulemusnäitajate (manustamiseelne FEV_1 26. nädalal ja mõõdukate ning raskete ägenemiste esinemissagedus 52 nädala jooksul) osas.

Uuring TRIGGER ei olnud BDP/FF/G annuse 172/5/9 ja BDP/FF-i + tiotroopiumi annuses 2,5 mikrogrammi efektiivsuse võrdlemiseks piisava võimsusega. Kirjeldavad tulemused on esitatud tabelis 1.

Kahte kesksesse uuringusse registreeritud patsientide mediaanvanus oli 54 aastat. Alla 20% patsientidest olid 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 60% patsientidest olid naised. Uuringu ajal kasutas ligikaudu 16% (TRIMARAN) ja 23% (TRIGGER) patsientidest *AeroChamber Plus*i vahemahutit.

Astma ägenemiste vähenemine
Uuringus TRIMARAN vähendas BDP/FF/G annuses 87/5/9 oluliselt mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedust (kohandatud esinemissagedus 0,846; 95% CI [0,725; 0,987]) võrreldes BDP/FF-i fikseeritud kombinatsiooniga annuses 100/6 mikrogrammi.

Uuringus TRIGGER vähendas BDP/FF/G annuses 172/5/9 ka mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedust rohkem kui BDP/FF-i fikseeritud kombinatsioon annuses 200/6 mikrogrammi, kuid see toime ei saavutanud statistilist olulisust (kohandatud esinemissagedus 0,880; 95% CI [0,751; 1,030], p = 0,11). Hierarhilise analüüsimise tõttu olid uuringus TRIGGER kõigi efektiivsuse tulemusnäitajate ja raskete ägenemiste eelmääratletud analüüside puhul (uuringute TRIMARAN ja TRIGGER koondandmed) p-väärtused ainult nominaalsed (tabel 1).

Andmed uuringutest TRIMARAN ja TRIGGER viitavad sellele, et aeg esimese mõõduka/raske ägenemiseni (teisene tulemusnäitaja) pikenes kolme ravimi kombinatsiooni saanud rühmas võrreldes kahe ravimi vastavat kombinatsiooni saanud rühmaga.

Toimed kopsufunktsioonile
Mõlemas uuringus parandasid BDP/FF/G annustes 87/5/9 ja 172/5/9 pärast 26-nädalast ravi kopsufunktsiooni parameetreid: manustamiseelset FEV_1-i (esmane kaastulemusnäitaja), maksimaalset manustamisjärgset FEV_1-i (*peak*$_{0\text{-}3h}$ FEV_1) ja hommikust ekspiratoorset tippvoolu (*peak expiratory flow*, PEF) (olulised teisesed tulemusnäitajad) võrreldes vastavalt beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioonidega annustes 100/6 ja 200/6 mikrogrammi. Kõik paranemised olid statistiliselt olulised (vt tabel 1).

Tabel 1. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate tulemused

Uuring	**TRIMARAN**	**TRIGGER**	
Võrdlusalus **N = randomiseeritud patsientide arv ravirühmas**	**BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579)** ***vs.*** **BDP/FF[1] 84,6/5 N = 576)**	**BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573)** ***vs.*** **BDP/FF[1] 177,7/5,1 (N = 576)**	**BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573)** ***vs.*** **BDP/FF[1] 177,7/5,1 + tiotroopium 2,5[2] (N = 288)**
Esmased tulemusnäitajad			
Manustamiseelne FEV_1 pärast 26 nädalat (esmane kaastulemusnäitaja)			
Ravierinevus	+57 ml	+73 ml	–45 ml
p-väärtus	p = 0,008	p = 0,003*	p = 0,125*
Mõõdukad/rasked ägenemised 52 nädala jooksul (esmane kaastulemusnäitaja)			
Kohandatud esinemissagedus patsiendi kohta aastas	1,83 *vs.* 2,16	1,73 *vs.* 1,96	1,73 *vs.* 1,63
Esinemissageduse muutus	–15,4%	–12,0%	+7,0%
p-väärtus	p = 0,033	**p = 0,110 (n.s.)**	p = 0,502*
Olulised esmased ja teisesed tulemusnäitajad			
Peak$_{0\text{-}3h}$ FEV_1 pärast 26 nädalat (oluline teisene tulemusnäitaja)			
Ravierinevus	+84 ml	+105 ml	–33 ml
p-väärtus	p < 0,001	p < 0,001*	p = 0,271*
Hommikune PEF 26 nädala jooksul (oluline teisene tulemusnäitaja)			
Ravierinevus	+8 l/min	+8 l/min	–0,2 l/min
p-väärtus	p < 0,001	p = 0,001*	p = 0,951*
Raskete ägenemiste esinemissagedus 52 nädala jooksul, koondanalüüs (oluline teisene tulemusnäitaja)			
Kohandatud esinemissagedus patsiendi kohta aastas	0,24 *vs.* 0,31		n. a.
Esinemissageduse muutus	–23,0%		
p-väärtus	p = 0,008*		
Aeg esimese mõõduka/raske ägenemiseni 52 nädala jooksul (teisene tulemusnäitaja)			
Riskitiheduste suhe	0,84	0,80	1,03
p-väärtus	p = 0,022*	p = 0,003*	p = 0,777*
Aeg esimese raske ägenemiseni 52 nädala jooksul, koondanalüüs (teisene tulemusnäitaja)			
Riskitiheduste suhe	0,79		n.a.
p-väärtus	p = 0,011*		

Esmased kaastulemusnäitajad (manustamiseelne FEV_1 26. nädalal ning mõõdukate ja raskete ägenemiste esinemissagedus 52 nädala jooksul) ja olulised teisesed tulemusnäitajad (*peak*$_{0\text{-}3h}$ FEV_1 26. nädalal, hommikune PEF 26 nädala jooksul ja raskete ägenemiste esinemissagedus [uuringute TRIMARAN ja TRIGGER koondanalüüs] 52 nädala jooksul) olid osa astmeliselt vähenevate annustega, kinnisest, kinnitavast analüüsimisstrateegiast, mis tagab kontrolli kordsuse osas.

Kuna uuringus TRIGGER ei saavutatud ühe esmase kaastulemusnäitaja paremuse analüüsis statistilist olulisust, on uuringu TRIGGER efektiivsuse tulemusnäitajate ja raskete ägenemiste esinemissageduse (koondanalüüs) p-väärtused nominaalsed ja esitatud ainult kirjeldaval eesmärgil.

Kuna uuring TRIGGER ei olnud BDP/FF/G annuses 172/5/9 ja kombinatsiooni BDP/FF annuses 177,7/5,1 pluss tiotroopium annuses 2,5 efektiivsuse võrdlemiseks piisava võimsusega, ei ole teada, kas täheldatud erinevused on reaalsed või juhuslikud.

n.a. = ei saa kohaldada (*not applicable*)
n.s. = ei ole statistiliselt oluline (*not statistically significant*)
[1] = beklometasoondipropionaadi (BDP) pluss formoteroolfumaraadi (FF) fikseeritud kombinatsioon
[2] = avatud, ekstemporaalse ravimi ravirühm
* = nominaalsed p-väärtused

Lapsed

Trimbowi ohutus ja efektiivsus astmaga lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Trimbow – fikseeritud kombinatsioon

Beklometasoondipropionaadi, formoterooli ja glükopürrooni süsteemset kontsentratsiooni on uuritud tervetel inimestel läbi viidud farmakokineetika uuringus. Uuringus võrreldi andmeid, mis saadi pärast ravimist Trimbowi ühe annusega (4 inhalatsiooni annuses 100/6/25 mikrogrammi, müügiloata ravimvorm, mis sisaldas heaks kiidetust kaks korda suuremas annuses glükopürrooni) või beklometasoondipropionaadi/formoterooli ekstemporaalse kombinatsiooni ühe annusega (4 inhalatsiooni annuses 100/6 mikrogrammi) pluss glükopürrooniga (4 inhalatsiooni annuses 25 mikrogrammi). Beklometasoondipropionaadi peamise aktiivse metaboliidi (beklometasoon-17-monopropionaat) ja formoterooli maksimaalne plasmakontsentratsioon ja süsteemne kontsentratsioon sarnanesid samadele näitajatele pärast fikseeritud või ekstemporaalse kombinatsiooni manustamist. Glükopürrooni puhul oli maksimaalne plasmakontsentratsioon pärast fikseeritud ja ekstemporaalse kombinatsiooni manustamist sarnane, samas kui süsteemne kontsentratsioon oli pärast Trimbowi manustamist veidi suurem kui pärast ekstemporaalse kombinatsiooni manustamist. Selles uuringus hinnati ka Trimbowi toimeainete võimalikku farmakokineetilist koostoimet, võrreldes pärast ekstemporaalse kombinatsiooni üksikannuse ja pärast üksikute toimeainete – beklometasoondipropionaadi/formoterooli või glükopürrooni – üksikannuse manustamist saadud farmakokineetilisi andmeid. Puudusid selged tõendid farmakokineetilise koostoime kohta, kuid võrreldes üksikute toimeainetega olid ekstemporaalse kombinatsiooni puhul formoterooli- ja glükopürroonisisaldused vahetult pärast manustamist lühiajaliselt veidi suuremad. Tähelepanu juhitakse sellele, et farmakokineetika uuringutes kasutatud, ainult glükopürrooni sisaldavat rõhukonteineriga dosaatorinhalaatorit ei turustata.
Beklometasoondipropionaadi süsteemse ekspositsiooni ja kopsude eksponeerituse osas on annusega proportsionaalsust uuritud farmakokineetika uuringus tervetel uuritavatel, kellel kasutati Trimbowi mitteturustatavaid ravimvorme, mille glükopürroonisisaldus oli heaks kiidetud tugevusest kaks korda suurem (manustatuna mõõdetud annusena). Uuringus võrreldi andmeid, mis saadi pärast ravi Trimbowi ühekordse 200/6/25 mg annusega (4 inhalatsiooni) või Trimbowi ühekordse 100/6/25 mg annusega (4 inhalatsiooni) (mõlemad on mitteturustatavad ravimvormid, mille glükopürroonisisaldus on heaks kiidetud tugevusest kaks korda suurem). Trimbowi ühekordse 200/6/25 mg annusega ravi tulemusel oli süsteemne ekspositsioon ja kopsude eksponeeritus beklometasoondipropionaadile ja selle peamisele aktiivsele metaboliidile (beklometasoon-17-monopropionaadile) võrreldes Trimbowi ühekordse 100/6/25 mg annusega kaks korda suurem, mis on kooskõlas kahe ravimvormi erinevate tugevustega. Süsteemne ekspositsioon ja kopsude eksponeeritus glükopürroonile ning formoteroolile oli pärast kahte ravi sarnane, kuigi glükopürroonbromiidi C_{max}-i puhul täheldati suurt varieeruvust.

Võrdlus uuringute lõikes näitas, et beklometasoon-17-monopropionaadi, formoterooli ja glükopürrooni farmakokineetika on KOK-iga patsientidel, astmaga patsientidel ja tervetel inimestel sarnane.

Vahemahuti toime
Trimbowi kasutamine astmaga patsientidel koos *AeroChamber Plus*i vahemahutiga suurendas beklometasoon-17-monopropionaadi, formoterooli ja glükopürrooni jõudmist kopsudesse (maksimaalne plasmakontsentratsioon suurenes vastavalt 7%, 23% ja 34%). Üldine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{0-t}) vähenes veidi nii beklometasoon-17-monopropionaadil (34%) kui ka formoteroolil (30%), samas kui see suurenes glükopürroonil (36%). Vt ka lõik 4.2.

Neerufunktsiooni kahjustuse toime
Mõõdukas kuni raske neerufunktsiooni kahjustus ei mõjutanud beklometasoondipropionaadi, selle metaboliidi beklometasoon-17-monopropionaadi ja formoterooli kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC_{0-t}). Glükopürrooni puhul puudus mõju mõõduka kuni raske neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel. Siiski täheldati üldise kontsentratsioonikõvera aluse pindala kuni 2,5-kordset suurenemist raske neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus alla 30 ml/min/1,73 m^2) uriiniga erituva koguse olulise vähenemise tagajärjel (glükopürrooni renaalse kliirensi vähenemine ligikaudu 90%). Farmakokineetilise mudeliga tehtud simulatsioonid näitasid, et isegi ühismuutujate äärmuslike väärtuste korral (kehakaal alla 40 kg ja kaasnev glomerulaarfiltratsiooni kiirus alla 27 ml/min/1,73 m^2) jääb Trimbowi toimeainete kontsentratsioon ligikaudu 2,5-kordsesse vahemikku võrreldes kontsentratsiooniga tüüpilisel patsiendil, kelle ühismuutujad olid mediaanväärtustega.

Beklometasoondipropionaat

Beklometasoondipropionaat on eelravim, millel on nõrk seondumisafiinsus glükokortikoidretseptorite suhtes. See hüdrolüüsitakse esteraasensüümide abil aktiivseks metaboliidiks beklometasoon-17-monopropionaadiks, millel on tugevam lokaalne põletikuvastane toime kui eelravimil beklometasoondipropionaadil.

Imendumine, jaotumine ja biotransformatsioon
Inhaleeritud beklometasoondipropionaat imendub kiiresti kopsude kaudu. Enne imendumist toimub selle ulatuslik konversioon beklometasoon-17-monopropionaadiks enamikus kudedes leiduvate esteraasensüümide abil. Aktiivne metaboliit muutub süsteemselt saadavaks pärast ravimi imendumist kopsudest (36%) ja allaneelatud annuse imendumist seedetraktist. Allaneelatud beklometasoondipropionaadi biosaadavus on ebaolulise tähtsusega, kuid presüsteemse beklometasoon-17-monopropionaadiks muundumise tulemusel imendub 41% annusest aktiivse metaboliidina. Süsteemne kontsentratsioon suureneb koos inhaleeritava annuse suurendamisega peaaegu lineaarselt. Muutumatu beklometasoondipropionaadi ja beklometasoon-17-monopropionaadi absoluutne biosaadavus pärast inhaleerimist on vastavalt ligikaudu 2% ja 62% nominaalannusest. Pärast intravenoosset manustamist iseloomustab beklometasoondipropionaati ja selle aktiivset metaboliiti kiire plasmakliirens (vastavalt 150 ja 120 l/h), kusjuures beklometasoondipropionaadi jaotusruumala püsikontsentratsiooni juures on väike (20 l) ja selle aktiivne metaboliit jaotub suuremal määral kudedesse (424 l). Seondumine plasmavalkudega on mõõdukalt kõrge.

Eritumine
Beklometasoondipropionaadi peamine eritumistee on roojaga, põhiliselt polaarsete metaboliitidena. Beklometasoondipropionaadi ja selle metaboliitide renaalne eritumine on ebaolulise tähtsusega. Beklometasoondipropionaadi ja beklometasoon-17-monopropionaadi lõpliku eritumise poolväärtusajad on vastavalt 0,5 tundi ja 2,7 tundi.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid
Beklometasoondipropionaadi farmakokineetikat ei ole uuritud maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel, kuid kuna beklometasoondipropionaat metaboliseerub väga kiiresti soolenõres, seerumis, kopsudes ja maksas olevate esteraasensüümide abil, moodustades polaarsemad ained beklometasoon-

21-monopropionaadi, beklometasoon-17-monopropionaadi ja beklometasooni, siis eeldatavasti maksafunktsiooni kahjustus beklometasoondipropionaadi farmakokineetikat ja ohutusprofiili ei muuda.

Formoterool

Imendumine ja jaotumine
Pärast inhaleerimist imendub formoterool nii kopsudest kui ka seedetraktist. Inhaleeritud annuse see fraktsioon, mis neelatakse alla pärast dosaatorinhalaatoriga manustamist, võib olla vahemikus 60...90%. Vähemalt 65% allaneelatud fraktsioonist imendub seedetraktist. Muutumatu aktiivse toimeaine maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 0,5...1 tundi pärast suukaudset manustamist. Formoterool seondub plasmavalkudega on 61...64% ulatuses, 34% seondub albumiiniga. Raviannustega saavutatud kontsentratsioonivahemikus seondumise küllastumist ei esinenud. Suukaudse manustamise järgne eritumise poolväärtusaeg on 2...3 tundi. Pärast 12...96 mikrogrammi formoterooli inhaleerimist on formoterooli imendumine lineaarne.

Biotransformatsioon
Formoterool metaboliseerub ulatuslikult ja peamine rada on otsene konjugatsioon fenoolhüdroksüülrühmas. Glükuroniidhappe konjugaat on inaktiivne. Teine oluline rada hõlmab O-demetüülimist, millele järgneb konjugatsioon fenool-2'-hüdroksüülrühmas. Formoterooli O-demetüülimisse on kaasatud tsütokroom P450 isoensüümid CYP2D6, CYP2C19 ja CYP2C9. Peamine metaboliseerumise koht näib olevat maks. Terapeutiliselt olulistes kontsentratsioonides formoterool CYP450 ensüüme ei inhibeeri.

Eritumine
Formoterooli kumulatiivne eritumine uriiniga pärast ühekordset inhaleerimist kuiva pulbri inhalaatorist suureneb lineaarselt annusevahemikus 12…96 mikrogrammi. Keskmiselt 8% ja 25% annusest eritus vastavalt muutumatul kujul ja kogu formoteroolina. 12 tervel inimesel pärast ühe 120-mikrogrammise annuse sissehingamist mõõdetud plasmakontsentratsioonide põhjal oli lõplik eritumise poolväärtusaeg 10 tundi. (R,R)- ja (S,S)-enantiomeerid moodustasid vastavalt ligikaudu 40% ja 60% uriiniga muutumatult eritunud toimeainest. Kahe enantiomeeri suhteline proportsioon jäi konstantseks ka muudes uuritud annusevahemikes ja pärast korduvat manustamist ei täheldatud ühe enantiomeeri kumuleerumist suhteliselt rohkem võrreldes teisega. Pärast suukaudset manustamist (40…80 mikrogrammi) eritus tervetel inimestel toimeaine 6...10% annusest muutumatul kujul uriiniga, kuni 8% annusest eritus glükuroniididena. Kokku eritub 67% formoterooli suukaudsest annusest uriiniga (peamiselt metaboliitidena) ja ülejäänu roojaga. Formoterooli renaalne kliirens on 150 ml/min.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid
Formoterooli farmakokineetikat ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel, kuid kuna formoterool eritub peamiselt hepaatilise metabolismi teel, võib raske maksakahjustusega patsientidel formoterooli ekspositsioon suureneda.

Glükopürroon

Imendumine ja jaotumine
Glükopürroon on kvaternaarse ammooniumi struktuuriga, mis piirab selle liikumist läbi bioloogiliste membraanide ja põhjustab aeglase, muutuva ja mittetäieliku imendumise seedetraktis. Pärast glükopürrooni inhaleerimist oli selle biosaadavus kopsudest 10,5% (koos aktiivsöe manustamisega) ja absoluutne biosaadavus 12,8% (ilma aktiivsöe manustamiseta), mis kinnitas piiratud imendumist seedetraktist ja näitas, et üle 80% glükopürrooni süsteemsest kontsentratsioonist saavutati kopsudest imendumise teel. Pärast seda, kui KOK-i patsiendid olid korduvalt inhaleerinud rõhukonteineris dosaatorinhalaatorist annuseid vahemikus 12,5...50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, oli glükopürrooni farmakokineetika lineaarne ja vähene süsteemne akumuleerumine ilmnes püsikontsentratsiooni juures (kumulatsioonikoefitsiendi mediaan 2,2...2,5).
Inhaleeritud glükopürrooni jaotusruumala (V_z) oli suurem võrreldes intravenoosse infusiooniga (6420 l *vs*. 323 l), mis näitab aeglasemat eritumist pärast inhaleerimist.

Biotransformatsioon
Glükopürrooni ainevahetus *in vitro* (inimeste, koerte, rottide, hiirte ja küülikute maksa mikrosoomid ja hepatotsüüdid) oli liikide lõikes sarnane ja peamine metaboolne reaktsioon oli fenüül- või tsüklopentüülringide hüdroksüülimine. Tuvastati, et CYP2D6 on ainus glükopürrooni metaboliseeriv ensüüm.

Eritumine
Tervetel vabatahtlikel oli glükopürrooni keskmine eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi pärast intravenoosset süstimist, KOK-iga patsientidel oli see pärast inhaleerimist püsikontsentratsiooni juures vahemikus 5...12 tundi. Pärast glükopürrooni ühte intravenoosset süstet eritus 40% annusest uriiniga 24 tunni jooksul. KOK-iga patsientidel, kes said korduvalt kaks korda ööpäevas inhaleeritavat glükopürrooni, oli püsikontsentratsiooni juures annuse uriiniga erituv fraktsioon vahemikus 13,0...14,5%. Keskmine renaalne kliirens oli kõigi katsetatud annuste lõikes sarnane pärast nii ühekordset kui ka korduvat inhaleerimist (vahemik 281...396 ml/min).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ohutusfarmakoloogia

Inhalatsiooniuuringus telemeetriliselt jälgitavatel koertel oli Trimbowi ägedate kõrvaltoimete avaldumise peamine sihtsüsteem kardiovaskulaarne süsteem (südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu langus, EKG muutused suuremate annuste korral). Need toimed olid tõenäoliselt peamiselt seotud formoterooli beeta2-adrenergilise toime ja glükopürrooni muskariiniretseptorite vastase toimega. Puudusid tõendid kolme ravimi kombinatsiooni superaditiivsete toimete kohta võrreldes üksikute koostisosadega.

Korduvtoksilisus

Trimbowi kuni 13-nädalastel korduvannuse inhalatsiooniuuringutes rottidel ja koertel olid peamised täheldatud kõrvalekalded seotud toimetega immuunsüsteemile (tõenäoliselt beklometasoondiproprionaadi ja selle aktiivse metaboliidi beklometasoon-17-monopropionaadi süsteemse kortikosteroidse toime tõttu) ja kardiovaskulaarsele süsteemile (tõenäoliselt seotud formoterooli beeta2-adrenergilise toime ja glükopürrooni muskariiniretseptorite vastase toimega). Kolme ravimi kombinatsiooni toksikoloogiline profiil peegeldas üksikute toimeainete omi ilma olulise toksilisuse suurenemise ja ootamatute leidudeta.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Beklometasoondipropionaati/beklometasoon-17-monopropionaati peeti vastutavaks reproduktsioonitoksilise toime eest rottidel, sh tiinestuvuse vähenemine ja fertiilsusindeksi langus, muutused varase embrüonaalse arengu parameetrites (tiinuse katkemine), luustumise hilinemine ja vistseraalsete arenguhäirete esinemissageduse suurenemine; samas kui tokolüütilised ja muskariiniretseptorite vastased toimed, mida seostati formoterooli beeta2-adrenergilise toime ja glükopürrooni muskariiniretseptorite vastase toimega, avaldusid tiinetel rottidel tiinuse hilises etapis ja/või laktatsiooni varases etapis, mille tagajärjel pojad surid.

Genotoksilisus

Trimbowi genotoksilisust ei ole hinnatud, kuid tavauuringutes puudus üksikutel toimeainetel genotoksiline toime.

Kartsinogeensus

Trimbowiga ei ole kartsinogeensusuuringuid tehtud, kuid 104-nädalane kartsinogeensuse inhalatsiooniuuringus rottidel ja 26-nädalane suukaudse manustamisega kartsinogeensusuuringus transgeensetel Tg-rasH2 hiirtel puudus glükopürroonbromiidil kartsinogeenne potentsiaal ja

beklometasoondiproprionaadi ning formoteroolfumaraadi pikaajaliste, rottidel tehtud uuringute avaldatud andmed ei viita kliiniliselt olulise kartsinogeense potentsiaali võimalusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba etanool
Vesinikkloriidhape
Norfluraan (propellent)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

60 pihustusega rõhukonteiner

20 kuud.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 2 kuu jooksul temperatuuril 25°C. Pärast väljastamist võib ravimpreparaati hoida 2 kuu jooksul temperatuuril kuni 25°C.

120 pihustusega rõhukonteiner

21 kuud.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 kuu jooksul temperatuuril 25°C. Pärast väljastamist võib ravimpreparaati hoida 3 kuu jooksul temperatuuril kuni 25°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.
Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.
Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

Pakend 1 konteineriga (60 pihustust või 120 pihustust)

Enne väljastamist
Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused kasutamise ajal vt lõik 6.3.

Mitmikpakend 2 või 3 konteineriga (igaühes 120 pihustust)

Enne ja pärast väljastamist
Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Patsiendid peavad inhalaatori mõni minut enne kasutamist külmkapist välja võtma ja laskma lahusel soojeneda.

Säilitamistingimused kasutamise ajal vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mõõteklapiga rõhukonteiner (värvitud alumiinium). Rõhukonteiner on sisestatud polüpropüleenist inhalaatorisse, mis koosneb huulikust ja annuseloendurist (60 või 120 pihustust rõhukonteineri kohta), millel on polüpropüleenist huulikukate.

Pakendi suurused:
Pakend 1 konteineriga, milles on kas 60 või 120 pihustust.
Mitmikpakend, mis sisaldab 240 pihustust (2 konteinerit, igaühes 120 pihustust).
Mitmikpakend, mis sisaldab 360 pihustust (3 konteinerit, igaühes 120 pihustust).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Apteekrid:
Märkida pakendile patsiendile väljastamise kuupäev.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1208/006
EU/1/17/1208/007
EU/1/17/1208/008
EU/1/17/1208/009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuli 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
http://www.ema.europa.eu.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trimbow 88 mikrogrammi/5 mikrogrammi/9 mikrogrammi inhalatsioonipulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks inhaleeritav annus (huulikust väljuv annus) sisaldab 88 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni (11 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Üks mõõdetud annus sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni (12,5 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks inhalatsioon sisaldab 9,9 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsioonipulber

Valge kuni peaaegu valge pulber valges inhalaatoris (NEXThaler).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse säilitusravi täiskasvanud patsientidel, kellel ei piisa kombinatsioonravist inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beeta2-agonistiga või kombinatsioonravist pikatoimelise beeta2-agonisti ja pikatoimelise muskariini antagonistiga (toime kohta sümptomite kontrollimisele ja ägenemiste vältimisele vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus on kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.
Maksimaalne annus on kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Eakad
Eakatel (65-aastased ja vanemad) ei ole vaja annust kohandada.

Neerufunktsiooni kahjustus
Trimbowit võib kasutada soovitatavas annuses kerge (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [*glomerular filtration rate*, GFR] > 50 kuni < 80 ml/min/1,73 m^2) kuni mõõduka (GFR > 30 kuni < 50 ml/min/1,73 m^2) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Kasutamist raske neerufunktsiooni kahjustusega (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) või dialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (GFR < 15 ml/min/1,73 m^2) patsientidel, eriti, kui sellega kaasneb kehakaalu oluline langus, tuleb kaaluda ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus
Trimbowi kasutamise kohta raske maksafunktsiooni kahjustusega (klassifitseeritud Childi-Pugh' klass C) patsientidel asjakohased andmed puuduvad ja neil patsientidel tuleb ravimit kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed
Puudub Trimbowi asjakohane kasutus lastel (alla 18 aasta vanused) kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) näidustusel.

Manustamisviis

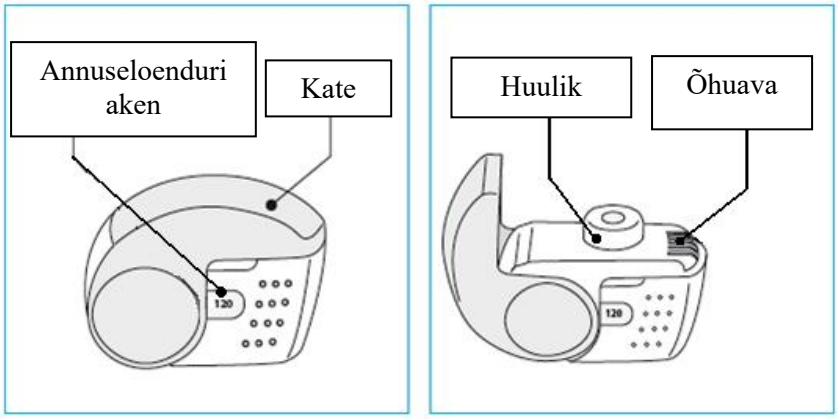
Inhalatsiooniks.

Inhalaator toimib sissehingamisel. Ravimi nõuetekohaseks manustamiseks peab arst või mõni teine tervishoiutöötaja näitama patsiendile inhalaatori õiget kasutamist. Samuti peavad nad korrapäraselt kontrollima, kas patsiendi inhaleerimistehnika on õige (vt lõik „*Kasutusjuhised*" allpool).

Patsiendile tuleb soovitada pakendi infoleht hoolikalt läbi lugeda ja järgida selles antud kasutusjuhiseid.

Pärast iga inhaleerimist peab patsient veega oma suud loputama või kuristama ilma vett alla neelamata või hambaid pesema (vt lõik 4.4).

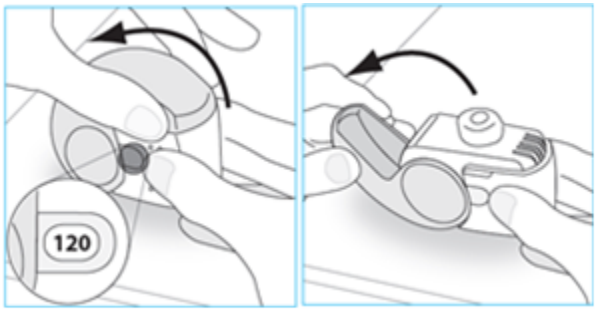
Kasutusjuhised



Uue inhalaatori kasutamisel tuleb patsiendile anda järgmine teave.
- Kui ravimkotike ei ole kinnine või on kahjustatud või näib olevat katki või kahjustatud, peab patsient inhalaatori apteekrile tagastama ja saama sealt uue inhalaatori.
- Patsient peab karbil olevale sildile märkima ravimkotikese avamise kuupäeva.
- Annuseloenduri aknas peab olema kuvatud number 120. Kui kuvatav number on väiksem kui 120, peab patsient inhalaatori tagastama ja saama sealt uue inhalaatori.

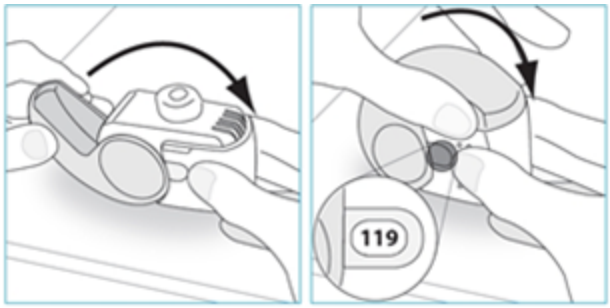
Inhalaatori kasutamine
Inhalaatorist inhaleerimisel peab patsient seisma püsti või istuma sirge seljaga. Tuleb teha järgmised toimingud.

1. Patsient peab hoidma inhalaatorit püstiasendis, kontrollima annuste arvu (arv vahemikus 1…120 näitab, mitu annust on veel alles) ja avama täielikult katte.



2. Kopsude tühjendamiseks peab patsient välja hingama aeglaselt ja võimalikult sügavalt.
3. Patsient peab panema oma huuled ümber huuliku, kuid ei tohi sulgeda õhuava ega puhuda õhuavasse.
4. Patsient peab suu kaudu tugevalt ja sügavalt sisse hingama. Annuse manustamisel võib ta tunda maitset või kuulda või tunda klõpsatust.

5. Seejärel peab patsient inhalaatori suust ära võtma, hoidma hinge kinni võimalikult kaua (5…10 sekundit), ja seejärel aeglaselt välja hingama. Patsient ei tohi välja hingata inhalaatorisse.
6. Pärast kasutamist peab patsient panema inhalaatori uuesti püstiasendisse, sulgema täielikult katte ja kontrollima annuseloendurit ja veenduma, et arv on vähenenud ühe võrra.



7. Kui on vaja võtta veel üks annus, peab patsient kordama 1…6 toimingut.

MÄRKUS. Kui patsient ei ole läbi inhalaatori hinganud, siis inhalaatori annuseloenduri aknas kuvatav inhalatsioonide arv katte sulgemisel ei vähene. Patsienti tuleb juhendada avama inhalaatori katet ainult vajaduse korral. Kui patsient on inhalaatori avanud, kuid mitte sisse hinganud, ja kate suletakse, suunatakse annus tagasi inhalaatoris olevasse pulbrimahutisse ja järgmise annuse saab inhaleerida ohutult.

Puhastamine
Tavaliselt ei ole vaja inhalaatorit regulaarselt puhastada. Pärast kasutamist võib patsient puhastada inhalaatorit kuiva lapi või pabertaskurätiga, kuid mitte vee ega muude vedelikega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mitte kasutada akuutseks raviks

Ravim ei ole näidustatud ägedate bronhospasmi episoodide raviks ega akuutse haiguse ägenemise raviks (st hooravimina).

Ülitundlikkus

Pärast manustamist on teatatud kohestest ülitundlikkusreaktsioonidest. Kui ilmnevad allergilistele reaktsioonidele viitavad nähud, eriti angioödeem (sh hingamis- või neelamisraskused; keele-, huulte- ja näoturse), urtikaaria või nahalööve, tuleb ravi viivitamatult katkestada ja alustada alternatiivset ravi.

Paradoksaalne bronhospasm

Kohe pärast manustamist võib tekkida paradoksaalne bronhospasm koos vilistava hingamise ja hingamisraskuste süvenemisega. Seda tuleb viivitamatult ravida mõne kiiretoimelise inhaleeritava bronhilõõgastiga (leevendusravim). Ravi tuleb kohe katkestada, tuleb hinnata patsiendi seisundit ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

Haiguse süvenemine

Soovitatav on ravi järsku mitte lõpetada. Kui patsient peab ravi ebaefektiivseks, tuleb ravi jätkata, kuid pöörduda arsti poole. Leevendavate bronhilõõgastite kasutamise sagenemine näitab põhihaiguse süvenemist ja annab põhjuse ravi ümberhindamiseks. Sümptomite ootamatu või kiire süvenemine võib olla eluohtlik ja patsient peab minema viivitamatult arstlikule läbivaatusele.

Kardiovaskulaarsed toimed

Pikatoimeliste beeta-2-agonistide ja pikatoimeliste muskariini antagonistide olemasolu tõttu tuleb Trimbowit kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on südame rütmihäired, eriti kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad ja tahhüarütmiad (kiire ja/või ebaühtlane südame löögisagedus, sh kodade virvendus), idiopaatiline subvalvulaarne aordistenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomüopaatia, raske südamehaigus (eriti äge müokardiinfarkt, isheemiline südamehaigus, südame paispuudulikkus), oklusiivsed vaskulaarsed haigused (eriti arterioskleroos), arteriaalne hüpertensioon ja aneurüsm. Samuti tuleb ettevaatusega ravida patsiente, kellel on diagnoositud või kahtlustatakse kas kaasasündinud või ravimitest põhjustatud QTc-intervalli pikenemist (QTc > 450 millisekundit meestel või > 470 millisekundit naistel). Trimbowi kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli diagnoositud eespool kirjeldatud kardiovaskulaarsed seisundid.

Halogeenitud anesteetikumidega anesteesia planeerimisel tuleb tagada, et Trimbowit ei manustata vähemalt 12 tundi enne anesteesia algust, kuna on oht südame rütmihäirete tekkeks.

Ettevaatusega tuleb ravida ka türeotoksikoosi, suhkurtõve, feokromotsütoomi ja ravimata hüpokaleemiaga patsiente.

Kopsupõletik KOK-iga patsientidel

Inhaleeritavate kortikosteroididega ravitavatel KOK-iga patsientidel on täheldatud kopsupõletiku, sh haiglaravi vajava kopsupõletiku esinemissageduse suurenemist. On leitud tõendeid kopsupõletiku tekkeriski suurenemise kohta steroidide annuse suurendamisel, kuid seda ei ole kõigi uuringute lõikes lõplikult tõestatud.

Puuduvad lõplikud kliinilised tõendid inhaleeritavate kortikosteroidide klassisiseste erinevuste kohta seoses kopsupõletiku tekkeriski suurusega.

Arstid peavad olema tähelepanelikud kopsupõletiku võimaliku tekkimise suhtes KOK-iga patsientidel, sest selle infektsiooni kliinilised tunnused kattuvad KOK-i ägenemiste sümptomitega.

KOK-iga patsientidel kuuluvad kopsupõletiku riskitegurite hulka suitsetamine, kõrgem iga, madal kehamassiindeks (KMI) ja raske KOK.

Kortikosteroidide süsteemsed toimed

Süsteemsed toimed võivad ilmneda mis tahes inhaleeritava kortikosteroidiga, eriti pikaajaliselt määratud suurte annuste korral. Trimbowi ööpäevane annus vastab inhaleeritava kortikosteroidi keskmisele annusele. Lisaks ilmnevad need toimed märksa väiksema tõenäosusega kui suukaudsete kortikosteroidide manustamisel. Võimalikud süsteemsed toimed on muu hulgas järgmised: Cushingi sündroom, Cushingi-laadsed tunnused, neerupealiste supressioon, kasvupeetus, luu mineraalse tiheduse vähenemine ja harvemini ka erinevad psühholoogilised või käitumishäired, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel). Seetõttu on oluline patsiendi korrapärane läbivaatus.

Trimbowit tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on aktiivne või latentne kopsutuberkuloos, ja hingamisteede seen- ja viirusinfektsioonidega patsientidele.

Hüpokaleemia

Beeta2-agonistravi tagajärjel võib tekkida potentsiaalselt raske hüpokaleemia. See võib põhjustada kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Eriti ettevaatlik tuleb olla raske haigusega patsientidega, sest hüpoksia võib seda kõrvaltoimet võimendada. Hüpokaleemiat võib võimendada ka samaaegne ravi muude hüpokaleemiat esile kutsuda võivate ravimitega, näiteks ksantiini derivaatide, steroidide ja diureetikumidega (vt lõik 4.5).
Ettevaatlik soovitatakse olla ka mitme leevendava bronhilõõgasti kasutamisel. Sellistes olukordades soovitatakse jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Hüperglükeemia

Formoterooli inhaleerimine võib põhjustada vere glükoosisisalduse suurenemist. Seetõttu tuleb suhkurtõvega patsientidel jälgida ravi ajal vere glükoosisisaldust kehtivate ravijuhendite kohaselt.

Antikolinergiline toime

Glükopürrooni tuleb ettevaatusega kasutada suletudnurga glaukoomi, prostaatilise hüperplaasia või kusepeetusega patsientidel. Patsiente tuleb teavitada ägeda suletudnurga glaukoomi nähtudest ning sümptomitest ja sellest, et nende nähtude ning sümptomite tekkimisel tuleb ravi lõpetada ja võtta viivitamatult ühendust oma arstiga.
Lisaks ei ole pikaajaline koosmanustamine muude antikolinergikume sisaldavate ravimitega soovitatav glükopürrooni antikolinergilise toime tõttu (vt lõik 4.5).

Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Raske neerufunktsiooni kahjustusega, sh dialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, eriti, kui sellega kaasneb kehakaalu oluline langus, võib Trimbowit kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 5.2). Neid patsiente tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib Trimbowit kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 5.2). Neid patsiente tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Orofarüngeaalsete infektsioonide vältimine

Orofarüngeaalse kandidiaasi riski vähendamiseks tuleb patsientidel soovitada pärast määratud annuse inhaleerimist loputada oma suud veega ilma seda alla neelamata või pesta hambaid.

Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla muu hulgas kae, glaukoom või harvikhaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel.

Laktoosisisaldus

Ravim sisaldab laktoosi.
Laktoos sisaldab vähesel määral piimavalke, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Kuna glükopürroon eritub peamiselt neerude kaudu, võib koostoimeid esineda ravimitega, mis toimivad renaalsele eritumismehhanismile (vt lõik 5.2). Neerudes avalduva orgaanilise katiooni transporti inhibeeriva toime tõttu inhaleeritava glükopürrooni jaotumisele (OCT2- ja MATE1-transporterite inhibiitorina katsetati tsimetidiini) suurenes tsimetidiiniga koosmanustamisel vähesel määral glükopürrooni üldine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{0-t}) (16%) ja vähenes veidi selle renaalne kliirens (20%).

Beklometasoon sõltub CYP3A metabolismist vähem kui mõned muud kortikosteroidid ja üldiselt on koostoimed vähetõenäolised. Siiski ei saa tugevatoimelise CYP3A inhibiitori (nt ritonaviir, kobitsistaat) samaaegsel kasutamisel välistada süsteemsete kõrvaltoimete võimalust ja seetõttu soovitatakse nende ravimite kasutamisel olla ettevaatlik ja patsiente nõuetekohaselt jälgida.

Farmakodünaamilised koostoimed

Formoterool
Inhaleeritavat formoterooli kasutavatel patsientidel tuleb vältida mittekardioselektiivsete beetablokaatorite (sh silmatilgad) kasutamist. Kui neid mõjuvatel põhjustel siiski manustatakse, väheneb või kaob formoterooli toime.

Muude beeta-adrenergiliste ravimite samaaegne kasutamine võib põhjustada aditiivseid toimeid, seetõttu tuleb olla ettevaatlik muude beeta-adrenergiliste ravimite määramisel samaaegselt formoterooliga.

Samaaegne ravi kinidiini, disopüramiidi, prokaiinamiidi, antihistamiinide, monoamiini oksüdaasi inhibiitorite, tritsükliliste antidepressantide ja fenotiasiinidega võib pikendada QTc-intervalli ning suurendada ventrikulaarsete rütmihäirete riski. Lisaks võivad levodopa, levotüroksiin, oksütotsiin ja alkohol nõrgendada südame beeta2-sümpatomimeetikumide taluvust.

Samaaegne ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sh sarnaste omadustega ravimitega nagu furasolidoon ja prokarbasiin, võib põhjustada hüpertensiivseid reaktsioone.

Patsientidel, kes saavad samaaegselt anesteesiat halogeenitud süsivesinikega, on suurem rütmihäirete tekkerisk.

Samaaegne ravi ksantiini derivaatide, steroidide või diureetikumidega võib võimendada beeta2-agonistide võimalikku hüpokaleemilist toimet (vt lõik 4.4). Hüpokaleemia võib digitaalise glükosiididega ravi saavatel patsientidel põhjustada eelsoodumust rütmihäirete tekkeks.

Glükopürroon
Trimbowi pikaajalist koosmanustamist muude antikolinergikume sisaldavate ravimitega ei ole uuritud ja seetõttu ei ole see soovitatav (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Trimbowi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.
Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). On teada, et glükokortikoidid avaldavad toimet tiinuse varases järgus, samas kui beeta-2-sümpatomimeetikumidel, nt formoterool, on tokolüütiline toime. Seetõttu on ettevaatusena parem vältida Trimbowi kasutamist raseduse ja sünnituse ajal.

Trimbowit võib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui oodatav kasu patsiendile ületab võimaliku riski lootele. Imikute ja vastsündinute emasid, kes saavad suuri annuseid, tuleb jälgida neerupealiste supressiooni suhtes.

Imetamine

Puuduvad asjakohased kliinilised andmed Trimbowi kasutamise kohta inimestel imetamise ajal.

Glükokortikoidid erituvad rinnapiima. On asjakohane oletada, et beklometasoondipropionaat ja selle metaboliidid erituvad samuti rinnapiima.
Ei ole teada, kas formoterool või glükopürroon (sh nende metaboliidid) erituvad rinnapiima, kuid neid on tuvastatud lakteerivate loomade piimas. Antikolinergikumid, nt glükopürroon, võivad pärssida laktatsiooni.
Rinnaga toitmise katkestamine või Trimbowiga ravi katkestamine/ravist hoidumine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Konkreetseid uuringuid Trimbowi ohutuse kohta inimeste fertiilsusele ei ole läbi viidud. Loomkatsed on näidanud fertiilsuse häireid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trimbow ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Neljanädalases uuringus oli Trimbowi inhalatsioonipulbri ohutusprofiil sarnane Trimbowi aerosoollahusel täheldatuga.

Kõige sagedamini KOK-i või astmaga patsientidel teatatud kõrvaltoimed Trimbowi aerosoollahuse kasutamisel olid (vastavad esinemissagedused) düsfoonia (0,3% ja 1,5%) ja suuõõne kandidiaas (0,8% ja 0,3%), mida tavaliselt seostatakse inhaleeritavate kortikosteroididega; lihasespasmid (0,4% ja 0,2%), mida võib seostada pikatoimelise beeta2-agonistiga, ja suukuivus (0,4% ja 0,5%), mis on tüüpiline antikolinergiline kõrvaltoime. Suukuivusest teatati ka kahel (0,6%) Trimbowi inhalatsioonipulbrit kasutanud patsiendil. Astmaatilistel patsientidel kalduvad kõrvaltoimed tekkima esimese 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist ja nende esinemissagedus väheneb pikemaajalisel kasutamisel (pärast 6 ravikuud).

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on loetletud kliiniliste uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud beklometasoondipropionaadi/formoterooli/glükopürrooniga seostatud kõrvaltoimed, samuti eraldi turustatavate komponentidega seostatud kõrvaltoimed; need on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.
Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA-organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kopsupõletik (KOK-iga patsientidel), farüngiit, suuõõne kandidiaas, kuseteede infektsioon[1], nasofarüngiit[1]	Sage
	Gripp[1], suuõõne seeninfektsioon, orofarüngeaalne kandidiaas, ösofageaalne kandidiaas, fungaalne (oro)farüngiit, sinusiit[1], riniit[1], gastroenteriit[1], vulvovaginaalne kandidiaas[1]	Aeg-ajalt
	Alumiste hingamisteede seeninfektsioon	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	Granulotsütopeenia[1]	Aeg-ajalt
	Trombotsütopeenia[1]	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Allergiline dermatiit[1]	Aeg-ajalt
	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh erüteem; huulte, näo-, silma- ja farüngeaalne ödeem	Harv
Endokriinsüsteemi häired	Neerupealiste supressioon[1]	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia, hüperglükeemia	Aeg-ajalt
	Söögiisu vähenemine	Harv
Psühhiaatrilised häired	Rahutus[1]	Aeg-ajalt
	Psühhomotoorne hüperaktiivsus[1], unehäired[1], ärevus, depressioon[1], agressiivsus[1], muutused käitumises (peamiselt lastel) [1]	Esinemissagedus teadmata
	Unetus	Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Treemor, pearinglus, düsgeusia[1], hüpesteesia[1]	Aeg-ajalt
	Hüpersomnia	Harv
Silma kahjustused	Nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)	Esinemissagedus teadmata
	Glaukoom[1], katarakt[1]	Väga harv

MedDRA-organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Kõrva ja labürindi kahjustused	Otosalpingiit[1]	Aeg-ajalt
Südame häired	Kodade virvendus, elektrokardiogrammis QT pikenemine, tahhükardia, tahhüarütmia[1], palpitatsioonid	Aeg-ajalt
	Stenokardia (stabiilne[1] ja ebastabiilne), ekstrasüstolid (ventrikulaarsed[1] ja supraventrikulaarsed), nodaalne rütm, siinusbradükardia	Harv
Vaskulaarsed häired	Hüpereemia[1], nahaõhetus[1], hüpertensioon	Aeg-ajalt
	Vere ekstravasatsioon	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düsfoonia	Sage
	Astmaatiline kriis[1], köha, produktiivne köha[1], kõriärritus, epistaksis[1], farüngeaalne erüteem	Aeg-ajalt
	Paradoksaalne bronhospasm[1], astma ägenemine, orofarüngeaalne valu, farüngeaalne põletik, kurgukuivus	Harv
	Düspnoe[1]	Väga harv
Seedetrakti häired	Diarröa[1], suukuivus, düsfaagia[1], iiveldus, düspepsia[1], põletav tunne huultel[1], hambakaaries[1], (aftoosne) stomatiit	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve[1], urtikaaria, pruuritus, hüperhidroos[1]	Aeg-ajalt
	Angioödeem[1]	Harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasspasmid, müalgia, valu jäsemetes[1], luu- ja lihasevalu rindkeres[1]	Aeg-ajalt
	Kasvupeetus[1]	Väga harv
Neerude ja kuseteede häired	Düsuuria, kusepeetus, nefriit[1]	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus[1],	Aeg-ajalt
	Asteenia	Harv
	Perifeerne ödeem[1]	Väga harv
Uuringud	Suurenenud C-reaktiivse valgu sisaldus[1], suurenenud trombotsüütide arv[1], suurenenud vabade rasvhapete sisaldus[1], suurenenud insuliinisisaldus veres[1], suurenenud ketokehade sisaldus veres[1], vähenenud kortisoolisisaldus[1]	Aeg-ajalt
	Vererõhu tõus[1], vererõhu langus[1]	Harv
	Vähenenud luutihedus[1]	Väga harv

[1] Kõrvaltoimed, millest on teatatud ravimi vähemalt ühe koostisosa ravimi omaduste kokkuvõttes, kuid mida ei täheldatud kõrvaltoimetena Trimbowi kliinilise väljatöötamise käigus.

Täheldatud kõrvaltoimeid on tüüpiliselt haigustega seostatud järgmiselt:

Beklometasoondipropionaat
Kopsupõletik, suuõõne seeninfektsioonid, alumiste hingamisteede seeninfektsioon, düsfoonia, kurguärritus, hüperglükeemia, psühhiaatrilised häired, vähenenud kortisoolisisaldus, nägemise ähmastumine.

Formoterool
Hüpokaleemia, hüperglükeemia, treemor, palpitatsioonid, lihasspasmid, elektrokardiogrammis QT pikenemine, vererõhu tõus, vererõhu langus, kodade virvendus, tahhükardia, tahhüarütmia, stenokardia (stabiilne ja ebastabiilne), ventrikulaarsed ekstrasüstolid, nodaalne rütm.

Glükopürroon
Glaukoom, kodade virvendus, tahhükardia, palpitatsioonid, suukuivus, hambakaaries, düsuuria, kusepeetus, kuseteede infektsioon.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Trimbowi üleannustamisel võivad nähud ja sümptomid tekkida üksikkomponentide farmakoloogilise toime tagajärjel, sh need, mida on täheldatud muude beeta2-agonistide või antikolinergikumide üleannustamisel ja mis ühtivad inhaleeritavate kortikosteroidide klassi teadaolevate toimetega (vt lõik 4.4). Üleannustamisel peab patsient saama toetavat sümptomaatilist ravi ja teda tuleb vajadusel nõuetekohaselt jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenerglised ained kombinatsioonis antikolinergiliste ainetega, k.a kolmikkombinatsioonid kortikosteroididega. ATC-kood: R03AL09.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Trimbowi sisaldab beklometasoondipropionaati, formoterooli ja glükopürrooni (BDP/FF/G) kuiva pulbri kujul, mille tulemuseks on ülipeen aerosool koos kõigi kolme komponendi ülipeenete osakeste sadestumisena. Trimbowi aerosooliosakesed on keskmiselt oluliselt väiksemad kui mitteülipeente osakestega ravimvormidel. Beklometasoondipropionaadi toime on sellisel juhul tugevam kui ravimvormidel, mille osakesed on mitteülipeened (Trimbowis sisalduv 100 mikrogrammi ülipeent beklometasoondipropionaati võrdub 250 mikrogrammi beklometasoondipropionaadiga mitteülipeenes ravimvormis).

Beklometasoondipropionaat
Soovitatavates annustes inhalatsiooni teel manustatav beklometasoondipropionaat avaldab kopsudes põletikuvastast toimet. Glükokortikoide kasutatakse laialdaselt põletiku supresseerimiseks krooniliste hingamisteede põletike korral. Nende toimet vahendab seondumine glükokortikoidretseptoritega tsütoplasmas, mille tulemusena suureneb põletikuvastaseid valke kodeerivate geenide transkriptsioon.

Formoterool
Formoterool on selektiivne beeta2-adrenergiline agonist, mis lõõgastab hingamisteede pöörduva obstruktsiooniga patsientidel bronhide silelihaseid. Bronhodilateeriv toime algab kiiresti kuni 1…3 minuti jooksul pärast inhaleerimist ja kestab 12 tundi pärast ühekordset annust.

Glükopürroon
Glükopürroon on suure afiinsusega pikatoimeline muskariiniretseptori antagonist (antikolinergikum), mida inhaleeritakse bronhodilateerivas ravis. Glükopürroon blokeerib atsetüülkoliini bronhe ahendava toime hingamisteede silelihasrakkudele ja laiendab seega hingamisteid. Nagu on näidatud, on glükopürroonbromiid suure afiinsusega muskariiniretseptori antagonist, millel on üle nelja korra suurem selektiivsus inimese M3-retseptorite suhtes võrreldes inimese M2-retseptoritega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Trimbowi inhalatsioonipulber
Trimbowi inhalatsioonipulbri arendusprogramm tehti BDP/FF/G-ga annuses 88/5/9 ja hõlmas ühte 4-nädalast mittehalvemuse uuringut. Uuring TRI-D oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime topeltimitatsiooniga aktiivse kontrollravimiga kolmesuunaline ristuuring, milles võrreldi kolme 4-nädalast raviperioodi, milles kõigis kasutati BDP/FF/G inhalatsioonipulbrit, BDP/FF/G inhalatsioonilahuse aerosooli või beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud annuste kombinatsiooni 100/6-mikrogrammise inhalatsioonilahuse aerosoolina; igaüht manustati stabiilse, mõõduka kuni raske KOK-iga patsientidele 2 inhalatsioonina kaks korda ööpäevas; raviperioodide vahele jäi kahenädalane väljauhteperiood. Esmased efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid järgmised muutused võrreldes uuringueelsega: FEV_1 $AUC_{0...12\,h}$ (forsseeritud ekspiratoorne maht 1 sekundis, *forced expiratory volume in 1 second*) normaliseerituna aja järgi ja minimaalne FEV_1 24 tunni jooksul 28. päeval.

Toimed kopsufunktsioonile
Randomiseeriti 366 patsienti. BDP/FF/G inhalatsioonipulbri mittehalvemust tõestati BDP/FF/G inhalatsioonilahuse aerosooliga võrreldes mõlema esmase kaastulemusnäitaja puhul, kohandatud keskmised usaldusvahemikud (*confidence interval*, CI) jäid mittehalvemuse piirist (–50 ml) ülespoole: kohandatud keskmised erinevused (95% CI) olid 28. päeval 24 tunni jooksul FEV_1 $AUC_{0...12\,h}$ puhul -20 ml (–35; –6) ja minimaalse FEV_1 puhul 3 ml (–15; 20).

Nii BDP/FF/G inhalatsioonipulber kui ka inhalatsioonilahuse aerosool parandasid oluliselt FEV_1 $AUC_{0...12\,h}$ võrreldes beklometasoondipropionaadi ja formoterooli inhalatsioonilahuse aerosooliga, vastavalt 85 ml võrra (95% CI: 70; 99) ja 105 ml võrra (95% CI: 90; 120) (mõlema puhul oli $p < 0{,}001$).

Inspiratoorne õhuvool
Avatud, platseebokontrolliga uuring tehti kinnitamaks, et inhalaatori kaudu tekkida võivat inspiratoorset õhuvoolu ei mõjuta patsiendi vanus, haigus ja haiguse raskusaste, ning et seetõttu suudavad kõik patsiendid seadet aktiveerida ja sellest toimeainet manustada. Esmane tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal igas vanuse- ja haiguserühmas, kes suutsid inhalaatori aktiveerida. Uuringus osalesid 89 patsienti vanusevahemikus 5…84 aastat, sh mõõduka ja raske astmaga (FEV_1 vastavalt > 60% ja ≤ 60% eeldatust) patsiendid ning mõõduka ja raske KOK-iga (FEV_1 vastavalt ≥ 50% ja < 50% eeldatust) patsiendid. Olenemata vanusest, haigusest ja haiguse raskusastmest suutsid kõik patsiendid genereerida inhalaatori aktiveerimiseks vajaliku inspiratoorse õhuvoolu. Täiendavas avatud, platseebokontrolliga uuringus suutsid mõõduka kuni raske KOK-iga patsiendid olenemata nende funktsionaalsetest piirangutest inhalaatorit efektiivselt aktiveerida ja kasutada.

Trimbowi aerosoollahus
KOK-i korral kasutatava Trimbowi aerosoollahuse arendusprogramm tehti BDP/FF/G-ga annuses 87/5/9 ja hõlmas kahte 52-nädalast aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringut. Uuringus TRILOGY võrreldi BDP/FF/G-d beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooni annusega 100/6 mikrogrammi kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas (1368 randomiseeritud patsienti). Uuringus TRINITY võrreldi BDP/FF/G-d tiotroopiumi inhalatsioonipulbriga kõvakapslis annuses 18 mikrogrammi üks inhalatsioon üks kord ööpäevas. Lisaks võrreldi toimeid kolme ravimi ekstemporaalse kombinatsiooniga, mis koosnes beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioonist annuses 100/6 mikrogrammi (vastab manustatud annusele 84,6/5,0 mikrogrammi) kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas pluss tiotroopiumi inhalatsioonipulbrist kõvakapslis annuses 18 mikrogrammi üks inhalatsioon üks kord ööpäevas (2691 randomiseeritud patsienti). Uuringus TRIBUTE võrreldi BDP/FF/G-d järgmise fikseeritud kombinatsiooniga: indakaterooli/glükopürrooni inhalatsioonipulber kõvakapslis annuses 85/43 mikrogrammi üks inhalatsioon üks kord ööpäevas (1532 randomiseeritud patsienti).

KOK-i ägenemiste vähenemine
BDP/FF/G vähendas mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedust 52 nädala jooksul võrreldes beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga 23% (esinemissagedus 0,41 *vs*. 0,53 juhtu patsiendi kohta aastas, p = 0,005), võrreldes tiotroopiumiga 20% (esinemissagedus 0,46 *vs*. 0,57 juhtu patsiendi kohta aastas, p = 0,003) ja võrreldes indakaterooli ja glükopürrooni fikseeritud kombinatsiooniga 15% (esinemissagedus 0,50 *vs.* 0,59 juhtu patsiendi kohta aastas, p = 0,043). BDP/FF/G võrdlemisel kolme ravimi ekstemporaalse kombinatsiooniga, mis koosnes beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioonist koos tiotroopiumiga, erinevusi ei täheldatud (mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedus 0,46 *vs*. 0,45 juhtu patsiendi kohta aastas).

Toimed kopsufunktsioonile
Beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga võrreldes parandas BDP/FF/G manustamiseelset FEV_1-i pärast 28 päeva 71 ml võrra, pärast 26-nädalast ravi 81 ml võrra ja pärast 52-nädalast ravi 63 ml võrra. Tiotroopiumiga võrreldes parandas BDP/FF/G manustamiseelset FEV_1-i 51 ml võrra pärast 26-nädalast ravi ja pärast 52-nädalast ravi 61 ml võrra. Paranemised olid statistiliselt olulised ($p < 0,001$). Võrreldes indakaterooli ja glükopürrooni fikseeritud kombinatsiooniga parandas BDP/FF/G keskmist manustamiseelset FEV_1-i 52-nädalase raviperioodi jooksul 22 ml võrra (p = 0,018). Sarnast paranemist, mis ei olnud aga kliiniliselt oluline, täheldati ka 26. ja 52. nädalal.
Erinevusi ei täheldatud BDP/FF/G võrdlemisel kolme ravimi (beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioon pluss tiotroopium) ekstemporaalse kombinatsiooniga (manustamiseelse FEV_1-i erinevus pärast 52-nädalast ravi 3 ml).

Sümptomaatilised tulemused
BDP/FF/G oli statistiliselt oluliselt parem beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioonist, tiotroopiumist ning indakaterooli ja glükopürrooni fikseeritud kombinatsioonist ka elukvaliteedi paranemise näitajate osas (Saint George'i hingamisküsimustiku [*Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ] üldskoor).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Trimbowiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta KOK-i korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Trimbow – fikseeritud kombinatsioon

Beklometasoondipropionaadi (ja selle aktiivse metaboliidi beklometasoon-17-monopropionaadi), formoterooli ja glükopürroonbromiidi farmakokineetikat on uuritud tervete uuritavatega tehtud farmakokineetika uuringus, milles võrreldi Trimbowi inhalatsioonipulbrit aerosoollahusega, mille mõlemaga saab patsient beklometasoondipropionaati, formoteroolfumaraati ja glükopürroonbromiidi annuses 100/6/12,5 µg inhalatsiooni kohta (8 inhalatsiooni vastab koguannusele 800/48/100 µg). Suhtelist süsteemset kogueksposiitsiooni hinnati ilma aktiivsöe manustamiseta, et mõõta nii kopsude kui ka seedetrakti kaudu imenduvat toimeainet; kopsudes suhtelise biosaadavuse uurimiseks manustati aktiivsütt, et välistada toimeaine imendumine seedetraktist.
Beklometasoondipropionaat imendus kiiresti, nii Trimbowi inhalatsioonipulbri kui ka inhalatsioonilahuse aerosooli puhul täheldati maksimaalset kontsentratsiooni plasmas 10 min pärast annuse manustamist. Võrreldes aerosoollahusega suurenes inhalatsioonipulbri manustamisel süsteemne ekspositsioon (C_{max} suurenes 1,2 korda ja $AUC_{0...t}$ 2,4 korda) ja biosaadavus kopsudes (C_{max} suurenes 1,3 korda ja $AUC_{0...t}$ 2,5 korda). Kiiresti moodustus beklometasoon-17-monopropionaat, maksimaalset kontsentratsiooni täheldati plasmas ligikaudu 15…30 min pärast ravimi manustamist. Võrreldes aerosoollahusega oli inhalatsioonipulbri manustamise tulemusel saavutatud süsteemne ekspositsioon veidi väiksem (C_{max} –17% ja $AUC_{0...t}$ – 16%); biosaadavuse puhul kopsudes oli $AUC_{0...t}$ sama, kuid C_{max}-i veidi väiksem (–13%).

Formoterool imendus kiiresti, nii inhalatsioonipulbri kui ka inhalatsioonilahuse aerosooli puhul täheldati maksimaalset kontsentratsiooni plasmas 10 min pärast annuse manustamist. Võrreldes aerosoollahusega suurenes inhalatsioonipulbri manustamisel süsteemne ekspositsioon (C_{max} suurenes 1,6 korda ja $AUC_{0...t}$ 1,2 korda) ja biosaadavus kopsudes (C_{max} suurenes 1,8 korda ja $AUC_{0...t}$ 1,9 korda).
Glükopürroonbromiidi farmakokineetika profiili iseloomustas kiire imendumine, nii inhalatsioonipulbri kui ka inhalatsioonilahuse aerosooli puhul täheldati maksimaalset kontsentratsiooni plasmas 10 min pärast annuse manustamist. Võrreldes aerosoollahusega oli inhalatsioonipulbri maksimaalne süsteemne ekspositsioon sama, kuid maksimaalse kontsentratsioonina hinnatuna 2,2 korda suurem. Biosaadavus kopsudes oli inhalatsioonipulbril suurem: C_{max} suurenes 2,9 korda ja $AUC_{0...t}$ suurenes 1,2 korda.

Neerufunktsiooni kahjustuse toime
Mõõdukas kuni raske neerufunktsiooni kahjustus ei mõjutanud beklometasoondipropionaadi, selle metaboliidi beklometasoon-17-monopropionaadi ja formoterooli kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC_{0-t}). Glükopürrooni puhul puudus mõju mõõduka kuni raske neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel. Siiski täheldati üldise kontsentratsioonikõvera aluse pindala kuni 2,5-kordset suurenemist raske neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus alla 30 ml/min/1,73 m^2) uriiniga erituva koguse olulise vähenemise tagajärjel (glükopürrooni renaalse kliirensi vähenemine ligikaudu 90%). Farmakokineetilise mudeliga tehtud simulatsioonid näitasid, et isegi ühismuutujate äärmuslike väärtuste korral (kehakaal alla 40 kg ja kaasnev glomerulaarfiltratsiooni kiirus alla 27 ml/min/1,73 m^2) jääb Trimbowi toimeainete kontsentratsioon ligikaudu 2,5-kordsesse vahemikku võrreldes kontsentratsiooniga tüüpilisel patsiendil, kelle ühismuutujad olid mediaanväärtustega.

Beklometasoondipropionaat

Beklometasoondipropionaat on eelravim, millel on nõrk seondumisafiinsus glükokortikoidretseptorite suhtes. See hüdrolüüsitakse esteraasensüümide abil aktiivseks metaboliidiks beklometasoon-17-monopropionaadiks, millel on tugevam lokaalne põletikuvastane toime kui eelravimil beklometasoondipropionaadil.

Imendumine, jaotumine ja biotransformatsioon
Inhaleeritud beklometasoondipropionaat imendub kiiresti kopsude kaudu. Enne imendumist toimub selle ulatuslik konversioon beklometasoon-17-monopropionaadiks enamikus kudedes leiduvate esteraasensüümide abil. Aktiivne metaboliit muutub süsteemselt saadavaks pärast ravimi imendumist kopsudest (36%) ja allaneelatud annuse imendumist seedetraktist. Allaneelatud beklometasoondipropionaadi biosaadavus on ebaolulise tähtsusega, kuid presüsteemse beklometasoon-17-monopropionaadiks muundumise tulemusel imendub 41% annusest aktiivse metaboliidina. Süsteemne kontsentratsioon suureneb koos inhaleeritava annuse suurendamisega peaaegu lineaarselt. Muutumatu beklometasoondipropionaadi ja beklometasoon-17-monopropionaadi absoluutne biosaadavus pärast inhaleerimist on vastavalt ligikaudu 2% ja 62% nominaalannusest. Pärast intravenoosset manustamist iseloomustab beklometasoondipropionaati ja selle aktiivset metaboliiti kiire plasmakliirens (vastavalt 150 ja 120 l/h), kusjuures beklometasoondipropionaadi jaotusruumala püsikontsentratsiooni juures on väike (20 l) ja selle aktiivne metaboliit jaotub suuremal määral kudedesse (424 l). Seondumine plasmavalkudega on mõõdukalt kõrge.

Eritumine
Beklometasoondipropionaadi peamine eritumistee on roojaga, põhiliselt polaarsete metaboliitidena. Beklometasoondipropionaadi ja selle metaboliitide renaalne eritumine on ebaolulise tähtsusega. Beklometasoondipropionaadi ja beklometasoon-17-monopropionaadi lõpliku eritumise poolväärtusajad on vastavalt 0,5 tundi ja 2,7 tundi.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid
Beklometasoondipropionaadi farmakokineetikat ei ole uuritud maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel, kuid kuna beklometasoondipropionaat metaboliseerub väga kiiresti soolenõres, seerumis, kopsudes ja maksas olevate esteraasensüümide abil, moodustades polaarsemad ained beklometasoon-

21-monopropionaadi, beklometasoon-17-monopropionaadi ja beklometasooni, siis eeldatavasti maksafunktsiooni kahjustus beklometasoondipropionaadi farmakokineetikat ja ohutusprofiili ei muuda.

Formoterool

Imendumine ja jaotumine
Pärast inhaleerimist imendub formoterool nii kopsudest kui ka seedetraktist. Inhaleeritud annuse see fraktsioon, mis neelatakse alla pärast dosaatorinhalaatoriga manustamist, võib olla vahemikus 60...90%. Vähemalt 65% allaneelatud fraktsioonist imendub seedetraktist. Muutumatu aktiivse toimeaine maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 0,5...1 tundi pärast suukaudset manustamist. Formoterool seondub plasmavalkudega on 61...64% ulatuses, 34% seondub albumiiniga. Raviannustega saavutatud kontsentratsioonivahemikus seondumise küllastumist ei esinenud. Suukaudse manustamise järgne eritumise poolväärtusaeg on 2...3 tundi. Pärast 12...96 mikrogrammi formoterooli inhaleerimist on formoterooli imendumine lineaarne.

Biotransformatsioon
Formoterool metaboliseerub ulatuslikult ja peamine rada on otsene konjugatsioon fenoolhüdroksüülrühmas. Glükuroniidhappe konjugaat on inaktiivne. Teine oluline rada hõlmab O-demetüülimist, millele järgneb konjugatsioon fenool-2'-hüdroksüülrühmas. Formoterooli O-demetüülimisse on kaasatud tsütokroom P450 isoensüümid CYP2D6, CYP2C19 ja CYP2C9. Peamine metaboliseerumise koht näib olevat maks. Terapeutiliselt olulistes kontsentratsioonides formoterool CYP450 ensüüme ei inhibeeri.

Eritumine
Formoterooli kumulatiivne eritumine uriiniga pärast ühekordset inhaleerimist kuiva pulbri inhalaatorist suureneb lineaarselt annusevahemikus 12…96 mikrogrammi. Keskmiselt 8% ja 25% annusest eritus vastavalt muutumatul kujul ja kogu formoteroolina. 12 tervel inimesel pärast ühe 120-mikrogrammise annuse sissehingamist mõõdetud plasmakontsentratsioonide põhjal oli lõplik eritumise poolväärtusaeg 10 tundi. (R,R)- ja (S,S)-enantiomeerid moodustasid vastavalt ligikaudu 40% ja 60% uriiniga muutumatult eritunud toimeainest. Kahe enantiomeeri suhteline proportsioon jäi konstantseks ka muudes uuritud annusevahemikes ja pärast korduvat manustamist ei täheldatud ühe enantiomeeri kumuleerumist suhteliselt rohkem võrreldes teisega. Pärast suukaudset manustamist (40…80 mikrogrammi) eritus tervetel inimestel toimeaine 6...10% annusest muutumatul kujul uriiniga, kuni 8% annusest eritus glükuroniididena. Kokku eritub 67% formoterooli suukaudsest annusest uriiniga (peamiselt metaboliitidena) ja ülejäänu roojaga. Formoterooli renaalne kliirens on 150 ml/min.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid
Formoterooli farmakokineetikat ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel, kuid kuna formoterool eritub peamiselt hepaatilise metabolismi teel, võib raske maksakahjustusega patsientidel formoterooli ekspositsioon suureneda.

Glükopürroon

Imendumine ja jaotumine
Glükopürroon on kvaternaarse ammooniumi struktuuriga, mis piirab selle liikumist läbi bioloogiliste membraanide ja põhjustab aeglase, muutuva ja mittetäieliku imendumise seedetraktis. Pärast glükopürrooni inhaleerimist oli selle biosaadavus kopsudest 10,5% (koos aktiivsöe manustamisega) ja absoluutne biosaadavus 12,8% (ilma aktiivsöe manustamiseta), mis kinnitas piiratud imendumist seedetraktist ja näitas, et üle 80% glükopürrooni süsteemsest kontsentratsioonist saavutati kopsudest imendumise teel. Pärast seda, kui KOK-i patsiendid olid korduvalt inhaleerinud rõhukonteineris dosaatorinhalaatorist annuseid vahemikus 12,5...50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, oli glükopürrooni farmakokineetika lineaarne ja vähene süsteemne akumuleerumine ilmnes püsikontsentratsiooni juures (kumulatsioonikoefitsiendi mediaan 2,2...2,5).
Inhaleeritud glükopürrooni jaotusruumala (V_z) oli suurem võrreldes intravenoosse infusiooniga (6420 l *vs*. 323 l), mis näitab aeglasemat eritumist pärast inhaleerimist.

Biotransformatsioon
Glükopürrooni ainevahetus *in vitro* (inimeste, koerte, rottide, hiirte ja küülikute maksa mikrosoomid ja hepatotsüüdid) oli liikide lõikes sarnane ja peamine metaboolne reaktsioon oli fenüül- või tsüklopentüülringide hüdroksüülimine. Tuvastati, et CYP2D6 on ainus glükopürrooni metaboliseeriv ensüüm.

Eritumine
Tervetel vabatahtlikel oli glükopürrooni keskmine eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi pärast intravenoosset süstimist, KOK-iga patsientidel oli see pärast inhaleerimist püsikontsentratsiooni juures vahemikus 5...12 tundi. Pärast glükopürrooni ühte intravenoosset süstet eritus 40% annusest uriiniga 24 tunni jooksul. KOK-iga patsientidel, kes said korduvalt kaks korda ööpäevas inhaleeritavat glükopürrooni, oli püsikontsentratsiooni juures annuse uriiniga erituv fraktsioon vahemikus 13,0...14,5%. Keskmine renaalne kliirens oli kõigi katsetatud annuste lõikes sarnane pärast nii ühekordset kui ka korduvat inhaleerimist (vahemik 281...396 ml/min).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ohutusfarmakoloogia

Inhalatsiooniuuringus telemeetriliselt jälgitavatel koertel oli Trimbowi ägedate kõrvaltoimete avaldumise peamine sihtsüsteem kardiovaskulaarne süsteem (südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu langus, EKG muutused suuremate annuste korral). Need toimed olid tõenäoliselt peamiselt seotud formoterooli beeta2-adrenergilise toime ja glükopürrooni muskariiniretseptorite vastase toimega. Puudusid tõendid kolme ravimi kombinatsiooni superaditiivsete toimete kohta võrreldes üksikute koostisosadega.

Korduvtoksilisus

Trimbowi kuni 13-nädalastel korduvannuse inhalatsiooniuuringutes rottidel ja koertel olid peamised täheldatud kõrvalekalded seotud toimetega immuunsüsteemile (tõenäoliselt beklometasoondiproprionaadi ja selle aktiivse metaboliidi beklometasoon-17-monopropionaadi süsteemse kortikosteroidse toime tõttu) ja kardiovaskulaarsele süsteemile (tõenäoliselt seotud formoterooli beeta2-adrenergilise toime ja glükopürrooni muskariiniretseptorite vastase toimega). Kolme ravimi kombinatsiooni toksikoloogiline profiil peegeldas üksikute toimeainete omi ilma olulise toksilisuse suurenemise ja ootamatute leidudeta.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Beklometasoondipropionaati/beklometasoon-17-monopropionaati peeti vastutavaks reproduktsioonitoksilise toime eest rottidel, sh tiinestuvuse vähenemine ja fertiilsusindeksi langus, muutused varase embrüonaalse arengu parameetrites (tiinuse katkemine), luustumise hilinemine ja vistseraalsete arenguhäirete esinemissageduse suurenemine; samas kui tokolüütilised ja muskariiniretseptorite vastased toimed, mida seostati formoterooli beeta2-adrenergilise toime ja glükopürrooni muskariiniretseptorite vastase toimega, avaldusid tiinetel rottidel tiinuse hilises etapis ja/või laktatsiooni varases etapis, mille tagajärjel pojad surid.

Genotoksilisus

Trimbowi genotoksilisust ei ole hinnatud, kuid tavauuringutes puudus üksikutel toimeainetel genotoksiline toime.

Kartsinogeensus

Trimbowiga ei ole kartsinogeensusuuringuid tehtud, kuid 104-nädalane kartsinogeensuse inhalatsiooniuuringus rottidel ja 26-nädalane suukaudse manustamisega kartsinogeensusuuringus transgeensetel Tg-rasH2 hiirtel puudus glükopürroonbromiidil kartsinogeenne potentsiaal ja

beklometasoondiproprionaadi ning formoteroolfumaraadi pikaajaliste, rottidel tehtud uuringute avaldatud andmed ei viita kliiniliselt olulise kartsinogeense potentsiaali võimalusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (võib sisaldada piimavalke)
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

21 kuud.

Pärast ravimkotikese esmast avamist tuleb ravimpreparaat 6 nädala jooksul ära kasutada ja seda tuleb hoida kuivas kohas.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult, ja võtta ravimkotikesest välja vahetult enne esmast kasutamist.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valgel inhalaatoril on hall huulikukate ja inhalatsioonide loendur. Inhalaatori kesta alumises osas on aken, milles kuvatakse allesolevate inhalatsioonide arv, ja ülemise osa moodustab selle külge kinnitatud kate. Katte avamisel käivitub loenduri mehhanism. Katte all on huulik, mille kaudu ravimit inhaleeritakse.
Kesta alumine osa ja huulik on valmistatud akrüülnitriilbutadieenstüreenist ning kate polüpropüleenist. Inhalaator on pakendatud kokkusulatatud servadega polüamiidist/alumiiniumist/polüetüleenist (PA/Al/PE) või polüetüleentereftalaatist/alumiiniumist/polüetüleenist (PET/Al/PE) ravimkotikesse.

Pakendite suurused
Pakend 1 inhalaatoriga, mis sisaldab 120 inhalatsiooni.
Mitmikpakend, mis sisaldab 240 inhalatsiooni (2 inhalaatorit, igas 120 inhalatsiooni).
Mitmikpakend, mis sisaldab 360 inhalatsiooni (3 inhalaatorit, igas 120 inhalatsiooni).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuli 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. märts 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trimbow 87/5/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 87 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni.

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba etanool, vesinikkloriidhape, propellent norfluraan.
Sisaldab fluoritud kasvuhoonegaase.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsiooniaerosool, lahus.

1 rõhukonteiner **60 pihustusega**.
1 rõhukonteiner **120 pihustusega**.
1 rõhukonteiner **180 pihustusega**.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

60 pihustusega rõhukonteiner
Pärast väljastamist
Hoida kuni 2 kuud temperatuuril kuni 25°C.

120 ja 180 pihustusega rõhukonteiner
Pärast väljastamist
Hoida kuni 4 kuud temperatuuril kuni 25°C.

Väljastamise kuupäev

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.
Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.
Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

Enne väljastamist
Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Trimbow 87/5/9 µg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (riigikohase teabega)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trimbow 87/5/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 87 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni.

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba etanool, vesinikkloriidhape, propellent norfluraan.
Sisaldab fluoritud kasvuhoonegaase.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsiooniaerosool, lahus.

Mitmikpakend: **240 pihustust** (2 rõhukonteinerit, igaühes 120 pihustust).
Mitmikpakend: **360 pihustust** (3 rõhukonteinerit, igaühes 120 pihustust).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast väljastamist
Hoida kuni 4 kuud temperatuuril kuni 25°C.

Väljastamise kuupäev

Märkige igale pakendile ka väljastamise kuupäev.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.
Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.
Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

Enne väljastamist
Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1208/004
EU/1/17/1208/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Trimbow 87/5/9 µg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHETU PAKEND (RIIGIKOHASE TEABETA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trimbow 87/5/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 87 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni.

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba etanool, vesinikkloriidhape, propellent norfluraan.
Sisaldab fluoritud kasvuhoonegaase.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsiooniaerosool, lahus.

1 rõhukonteiner **120 pihustusega**.

Mitmikpakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast väljastamist
Hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 4 kuud.

Väljastamise kuupäev

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.
Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.
Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1208/004
EU/1/17/1208/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Trimbow 87/5/9 µg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

ALUMIINIUMKONTEINER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Trimbow 87/5/9 mikrogrammi Inhalatsiooniaerosool
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

Inhalatsioon

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

60 pihustus
120 pihustus
180 pihustus

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

PLASTIST ANNUSETÄITUR

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Trimbow 87/5/9 µg

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trimbow 172/5/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 172 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni.

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 200 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba etanool, vesinikkloriidhape, propellent norfluraan.
Sisaldab fluoritud kasvuhoonegaase.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsiooniaerosool, lahus.

1 rõhukonteiner **60 pihustusega**.
1 rõhukonteiner **120 pihustusega**.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

60 pihustusega rõhukonteiner
Pärast väljastamist
Hoida kuni 2 kuud temperatuuril kuni 25°C

120 pihustusega rõhukonteiner
Pärast väljastamist
Hoida kuni 3 kuud temperatuuril kuni 25°C.

Väljastamise kuupäev

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.
Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.
Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

Enne väljastamist
Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1208/006
EU/1/17/1208/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Trimbow 172/5/9 µg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (riigikohase teabega)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trimbow 172/5/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 172 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni.

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 200 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba etanool, vesinikkloriidhape, propellent norfluraan.
Sisaldab fluoritud kasvuhoonegaase.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsiooniaerosool, lahus.

Mitmikpakend: **240 pihustust** (2 rõhukonteinerit, igaühes 120 pihustust).
Mitmikpakend: **360 pihustust** (3 rõhukonteinerit, igaühes 120 pihustust).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Märkige igale pakendile esmakordselt kasutamise kuupäev.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.
Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.
Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

Enne ja pärast väljastamist
Hoida külmkapis.
Võtke üks inhalaator mõni minut enne kasutamist külmkapist välja ja laske lahusel soojeneda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1208/008
EU/1/17/1208/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Trimbow 172/5/9 µg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHETU PAKEND (RIIGIKOHASE TEABETA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trimbow 172/5/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 172 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni.

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 200 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni.

3. ABIAINED

Abiained: veevaba etanool, vesinikkloriidhape, propellent norfluraan.
Sisaldab fluoritud kasvuhoonegaase.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsiooniaerosool, lahus.

1 rõhukonteiner **120 pihustusega**.

Mitmikpakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast esmast kasutamist
Hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 3 kuud.

Esmase kasutamise kuupäev

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.
Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.
Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

Enne kasutamist: Võtke inhalaator mõni minut enne kasutamist külmkapist välja ja laske lahusel soojeneda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1208/008
EU/1/17/1208/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Trimbow 172/5/9 µg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

ALUMIINIUMKONTEINER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Trimbow 172/5/9 mikrogrammi Inhalatsiooniaerosool
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

Inhalatsioon

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

60 pihustus
120 pihustus

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

PLASTIST ANNUSETÄITUR

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Trimbow 172/5/9 µg

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trimbow 88/5/9 mikrogrammi inhalatsioonipulber
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 88 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni.

Üks mõõdetud annus sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni.

3. ABIAINED

Abiained: laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber

1 NEXThaleri inhalaator, mis sisaldab **120 inhalatsiooni**.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast ravimkotikese esmast avamist tuleb ravim 6 nädala jooksul ära kasutada ja seda tuleb hoida kuivas kohas.

Patsiendile: märkige ravimkotikese esmase avamise kuupäev ja kleepige silt inhalaatori põhja alla.

[Koht kleebisele, millel on järgmine tekst:]
Trimbow 88/5/9 ravimkotikese avamise kuupäev: ../../..

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida inhalaator originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult, ja võtta ravimkotikesest välja alles vahetult enne esmast kasutamist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1208/010 (1 inhalaator, mis sisaldab 120 inhalatsiooni)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Trimbow 88/5/9 µg inhalatsioonipulber

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (riigikohase teabega)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trimbow 88/5/9 mikrogrammi inhalatsioonipulber
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 88 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni.

Üks mõõdetud annus sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni.

3. ABIAINED

Abiained: laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber

Mitmikpakend: **240 inhalatsiooni** (2 NEXThaleri inhalaatorit, igas 120 inhalatsiooni).
Mitmikpakend: **360 inhalatsiooni** (3 NEXThaleri inhalaatorit, igas 120 inhalatsiooni).

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast ravimkotikese esmast avamist tuleb ravim 6 nädala jooksul ära kasutada ja seda tuleb hoida kuivas kohas.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida inhalaator originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult, ja võtta ravimkotikesest välja alles vahetult enne esmast kasutamist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1208/011 (2 inhalaatorit, igas 120 inhalatsiooni)
EU/1/17/1208/012 (3 inhalaatorit, igas 120 inhalatsiooni)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Trimbow 88/5/9 µg inhalatsioonipulber

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHETU PAKEND (RIIGIKOHASE TEABETA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trimbow 88/5/9 mikrogrammi inhalatsioonipulber
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 88 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni.

Üks mõõdetud annus sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni.

3. ABIAINED

Abiained: laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber

1 NEXThaleri inhalaator, mis sisaldab **120 inhalatsiooni**.

Mitmikpakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast ravimkotikese esmast avamist tuleb ravim 6 nädala jooksul ära kasutada ja seda tuleb hoida kuivas kohas.

Patsiendile: märkige ravimkotikese esmase avamise kuupäev ja kleepige silt inhalaatori põhja alla.

[Koht kleebisele, millel on järgmine tekst:]
Trimbow 88/5/9 ravimkotikese avamise kuupäev: ../../..

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida inhalaator originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult, ja võtta ravimkotikesest välja alles vahetult enne esmast kasutamist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1208/011 (2 inhalaatorit, igas 120 inhalatsiooni)
EU/1/17/1208/012 (3 inhalaatorit, igas 120 inhalatsiooni)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Trimbow 88/5/9 µg inhalatsioonipulber

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

RAVIMKOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trimbow 88/5/9 mikrogrammi inhalatsioonipulber
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

3. ABIAINED

Abiained: laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsioonipulber

1 NEXThaleri inhalaator, milles on **120 inhalatsiooni**.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast ravimkotikese esmast avamist tuleb ravim 6 nädala jooksul ära kasutada ja seda tuleb hoida kuivas kohas.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida inhalaator originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult, ja võtta ravimkotikesest välja alles vahetult enne esmast kasutamist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

INHALAATOR

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Trimbow 88/5/9 µg inhalatsioonipulber
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

Inhalatsioon

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

120 inhalatsiooni

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Trimbow 87 mikrogrammi/5 mikrogrammi/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Trimbow ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Trimbowi kasutamist
3. Kuidas Trimbowit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Trimbowit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Trimbow ja milleks seda kasutatakse

Trimbow on ravim, mis hõlbustab hingamist ja sisaldab kolme toimeainet:
- beklometasoondipropionaat
- formoteroolfumaraatdihüdraat
- glükopürroon

Beklometasoondipropionaat kuulub ravimirühma nimetusega kortikosteroidid, mis vähendavad turset ja ärritust kopsudes.

Formoterool ja glükopürroon on ravimid, mida nimetatakse pikatoimelisteks bronhilõõgastiteks. Need toimivad erinevatel viisidel, lõõgastades hingamisteede lihaseid, aidates laiendada hingamisteid ning võimaldades teil kergemini hingata.

Regulaarne ravi nende kolme toimeainega aitab leevendada ja vältida obstruktiivse kopsuhaigusega täiskasvanud patsientidel selliseid sümptomeid nagu hingamisraskus, vilistav hingamine ja köha.

Trimbowit kasutatakse
- kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) tavaraviks täiskasvanutel,
- astma tavaraviks täiskasvanutel.

Trimbow võib vähendada KOK-i ja astma sümptomite ägenemist.
KOK on raske pikaajaline haigus, mis põhjustab hingamisteede blokeerumist ja kopsudes olevate alveoolide kahjustumist, mille tagajärjel tekivad hingamisraskused.
Astma on raske pikaajaline haigus, mille korral hingamisteid ümbritsevad lihased tõmbuvad kokku (bronhokonstriktsioon), lähevad tursesse ja neis tekib ärritus (põletik). Sümptomid tekivad ja taanduvad ja nendeks on hingamisraskus, vilistav hingamine, pitsitustunne rindkeres ja köha.

Te peate kasutama Trimbowit iga päev, mitte ainult siis, kui teil on hingamisprobleemid või muud astma sümptomid. Nii on tagatud, et ravim hoiab teie astma korralikult kontrolli all. Ärge kasutage seda ravimit ootamatult tekkiva hingamisraskuse või vilistava hingamise hoo leevendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Trimbowi kasutamist

Trimbowit ei tohi kasutada

Kui olete beklometasoondiproprionaadi, formoteroolfumaraatdihüdraadi ja/või glükopürrooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Trimbowit kasutatakse obstruktiivse kopushaiguse säilitusraviks. Seda ravimit ei tohi kasutada ootamatult tekkiva hingamisraskuse või vilistava hingamise ravimiseks.

Kui hingamine muutub raskemaks

Kui hingamisraskus või vilistav hingamine (vilistava heliga hingamine) süveneb vahetult pärast ravimi inhaleerimist, lõpetage Trimbowi inhalaatori kasutamine ja kasutage viivitamatult oma kiiretoimelist lõõgastava toimega inhalaatorit. Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga. Arst hindab teie sümptomeid ja võib vajaduse korral määrata teile muu ravi.
Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Kui kopsuhaigus süveneb

Kui sümptomid süvenevad või neid on raske kontrollida (nt kui te kasutate sagedamini muud lõõgastava toimega inhalaatorit) või kui lõõgastava toimega inhalaator sümptomeid ei leevenda, pöörduge kohe oma arsti poole. Võimalik, et teie kopsuhaigus süveneb ja arst peab määrama teile muu ravi.

Enne Trimbowi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on mis tahes probleeme südamega, nt stenokardia (valu südames või rindkeres), hiljutine infarkt (müokardiinfarkt), südamepuudulikkus, südant ümbritsevate arterite ahenemine (südame isheemiatõbi), südameklapirike või mõni muu südamehäire või kui teil on seisund, mida nimetatakse hüpertroofiliseks obstruktiivseks kardiomüopaatiaks (seisund, kus südamelihas on kahjustunud);

- kui teil on südame rütmihäired nagu südame ebaühtlane löögisagedus, südamepekslemine (palpitatsioonid) või kui teile on öeldud, et teie südametöö jälg (EKG) on normist erinev;

- kui teil on arterite ahenemine (ehk arterioskleroos), kui teil on kõrge vererõhk või kui teil on aneurüsm (veresoone seina ebaloomulik väljasopistumine);

- kui teil on kilpnäärme liigtalitlus;

- kui teie vere kaaliumisisaldus on madal (hüpokaleemia). Trimbow kombinatsioonis mõne muu kopsuravimiga või muude ravimitega, nagu diureetikumid (organismist vett väljutavad ravimid südamehaiguse või kõrge vererõhu ravimiseks) võib põhjustada järsku langust vere kaaliumisisalduses. Seetõttu võib arst soovida aeg-ajalt kontrollida teie vere kaaliumisisaldust;

- kui teil on maksa- või neeruhaigus;

- kui teil on suhkurtõbi. Suured formoterooliannused võivad suurendada teie vere glükoosisisaldust, mistõttu võib olla vajalik teha täiendavaid vereanalüüse veresuhkru kontrollimiseks ravimi kasutamise alustamisel ja aeg-ajalt ravi ajal;

- kui teil on neerupealise kasvaja (feokromotsütoom);

- kui teile hakatakse manustama anesteetikumi. Olenevalt anesteetikumi tüübist võib olla vajalik peatada Trimbowi kasutamine vähemalt 12 tunniks enne anesteesiat;

- kui teil ravitakse või on kunagi varem ravitud tuberkuloosi või kui teil on rindkereelundi infektsioon;

- kui teil on silmahaigus, mida nimetatakse suletudnurga glaukoomiks;

- kui teil on urineerimisraskused;

- kui teil on suu- või kõripõletik.

Kui mõni eespool nimetatud seisunditest kehtib teie kohta, teatage sellest oma arstile, enne kui hakkate Trimbowit kasutama.
Kui teil on või on olnud mis tahes terviseprobleeme või allergiaid või kui te ei ole kindel, kas te võite Trimbowit kasutada, pidage enne inhalaatori kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te juba kasutate Trimbowit

Kui te kasutate pika perioodi vältel Trimbowit või suurtes annustes inhaleeritavaid kortikosteroide ja satute stressiolukorda (nt kui teid viiakse haiglasse pärast õnnetust, rasket kehavigastust või enne operatsiooni), võite vajada seda ravimit rohkem. Sellises olukorras võib arstil olla vaja suurendada stressiga toimetulemiseks teie kortikosteroidiannust ja määrata seda tablettide või süstidena.
Kui teil esineb nägemise ähmastumist või muid nägemishäireid, pidage nõu arstiga.

Lapsed ja noorukid
Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Trimbow
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab Trimbowiga sarnaseid ravimeid, mida kasutatakse teie kopsuhaiguse ravimiseks.

Mõni ravim võib suurendada Trimbowi toimet ja teie arst võib soovida teid hoolikalt jälgida, kui te neid ravimeid võtate (sh HIV-ravimid: ritonaviir, kobitsistaat).

Seda ravimit võib kasutada koos beetablokaatorit sisaldava ravimiga (kasutatakse teatud südameprobleemide, nt stenokardia ravimiseks või vererõhu alandamiseks) ainult juhul, kui teie arst on valinud beetablokaatori, mis ei avalda toimet teie hingamisele. Beetablokaatorid (sh beetablokaatoreid sisaldavad silmatilgad), võivad vähendada formoterooli toimeid või need võivad üldse kaduda. Teisest küljest võib muude beeta2-agoniste sisaldavate ravimite (mis toimivad samal viisil kui formoterool) kasutamine suurendada formoterooli toimeid.

Trimbowi kasutamine koos

- järgmiste ravimitega:
  - südame rütmihäirete ravimid (kinidiin, disopüramiid, prokaiinamiid),
  - allergiliste reaktsioonide leevendamise ravimid (antihistamiinid),
  - depressiooni ja vaimsete häirete sümptomite leevendamise ravimid, nagu monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (nt fenelsiin ja isokarboksasiid), tritsüklilised antidepressandid (näiteks amitriptüliin ja imipramiin) ja fenotiasiinid,

  võib põhjustada muutusi elektrokardiogrammis (EKG, südametöö jälgimine). Need võivad põhjustada ka südame rütmihäireid (ventrikulaarsed arütmiad);

- Parkinsoni tõve ravimitega (levodopa), kilpnäärme alatalitluse ravimitega (levotüroksiin), oksütotsiini sisaldavate ravimitega (mis põhjustavad emaka kokkutõmbeid) ja alkoholiga võib suurendada formoterooli südant mõjutavate kõrvaltoimete tekkeriski;

- monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sh sarnaste omadustega ravimitega nagu vaimsete häirete ravis kasutatav furasolidoon ja prokarbasiin, võib põhjustada vererõhu tõusu;

- südamehaiguse ravimitega (digoksiin) võib põhjustada vere kaaliumisisalduse langust. See võib suurendada südame rütmihäirete tõenäosust;

- muude obstruktiivse kopsuhaiguse ravimitega (teofülliin, aminofülliin või kortikosteroidid) ja diureetikumidega võib samuti põhjustada vere kaaliumisisalduse langust;

- mõne anesteetikumiga võib suurendada südame rütmihäirete tekkeriski;

- disulfiraamiga, ravimiga, mida kasutatakse alkoholiprobleemidega (alkoholism) inimeste ravimiseks, või metronidasooliga, antibiootikumiga, mida kasutatakse organismis tekkinud infektsiooni ravimiseks, võib põhjustada kõrvaltoimeid (nt iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) Trimbowis sisalduva väikese alkoholikoguse tõttu.

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Te võite kasutada Trimbowit raseduse ajal ainult juhul, kui arst seda teile soovitab. Trimbowi kasutamist tuleb eelistatavalt vältida sünnitamise ajal formoterooli emaka kokkutõmbeid pärssiva toime tõttu.
Ärge kasutage Trimbowit rinnaga toitmise ajal. Te peate koos oma arstiga otsustama, kas peate lõpetama rinnaga toitmise või Trimbow-ravi lõpetama/ravist hoiduma, arvestades rinnaga toitmise kasu lapsele ja ravi kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Trimbow ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Trimbow sisaldab etanooli
Trimbow sisaldab 8,856 mg alkoholi (etanool) ühes pihustuses, mis vastab 17,712 mg-le ühes kahest pihustusest koosnevas annuses. Alkoholi sisaldus selle ravimi kahes pihustuses on väiksem kui 1 ml-s veinis või õlles. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

3. Kuidas Trimbowit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on kaks pihustust hommikul ja kaks pihustust õhtul.

Ärge kasutage rohkem, kui arst on teile öelnud.
Te peate kasutama Trimbowit iga päev, isegi kui astma teid ei sega.
Ärge kasutage seda ravimit ootamatult tekkiva hingamisraskuse või vilistava hingamise hoo leevendamiseks.

Kui te tunnete, et ravim ei ole piisavalt efektiivne, pidage nõu oma arstiga.
Kui te olete varem kasutanud muud beklometasoondiproprionaati sisaldavat inhalaatorit, pidage nõu oma arstiga, sest Trimbowis sisalduv beklometasoondiproprionaadi efektiivne annus obstruktiivse kopsuhaiguse ravimiseks võib olla väiksem kui mõnes muus inhalaatoris.

Manustamisviis
Trimbowit kasutatakse inhalatsiooniks.
Te peate inhaleerima ravimit suu kaudu ja see viib ravimi otse kopsudesse.

Ravim on rõhukonteineris, mis on huulikuga inhalaatoris.

Trimbow on saadaval kolme suurusega konteinerites:
- 60 pihustusega konteiner
- 120 pihustusega konteiner
- 180 pihustusega konteiner

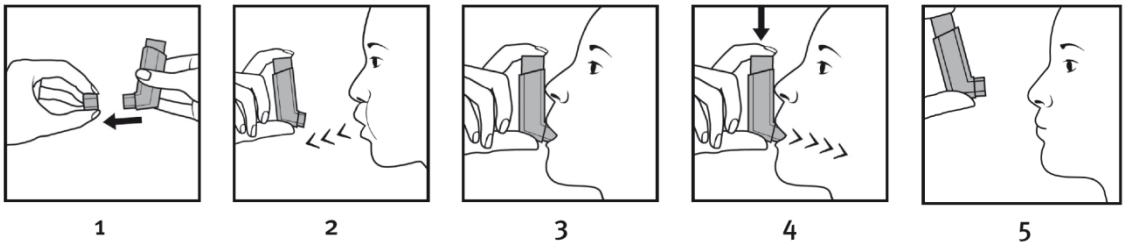
Kui teile on välja kirjutatud 60 või 120 pihustusega konteiner
Inhalaatori tagaküljel on loendur, mis näitab, mitu annust on alles. Iga vajutusega vabastatakse rõhukonteinerist üks ravimi pihustus ja loendur loeb annuste arvu ühe võrra vähemaks. Olge ettevaatlik ja ärge pillake inhalaatorit maha, sest selle tagajärjel võib loendur annuste arvu vähemaks loendada.

Kui teile on välja kirjutatud 180 pihustusega konteiner
Inhalaatori tagaküljel on näidik, mis näitab, mitu annust on alles. Iga vajutusega vabastatakse rõhukonteinerist üks ravimi pihustus ja annusenäidik nihkub veidi edasi. Allesolevate pihustuste arvu kuvatakse 20 kaupa. Olge ettevaatlik ja ärge pillake inhalaatorit maha, sest selle tagajärjel võib annusenäidik annuste arvu vähemaks loendada.

Inhalaatori kontrollimine
Enne inhalaatori esmakordset kasutamist peate kontrollima, kas inhalaator töötab korralikult. Selleks toimige järgmiselt.
1. Teile välja kirjutatud konteineri suurusest olenevalt veenduge, et annuseloenduril on kuvatud number 61 või 121 ja et annusenäidikul on number 180.
2. Eemaldage huulikult kaitsekork.
3. Hoidke inhalaatorit püstises asendis, huulik all.
4. Suunake huulik endast eemale ja vajutage tugevasti rõhukonteinerile, et vabastada üks pihustus.
5. Kontrollige annuseloendurit või annusenäidikut. Kui kontrollite inhalaatorit esimest korda, peab loenduril olema kuvatud järgmine number:

60 - kui kasutate 60 pihustusega konteinerit	**120** - kui kasutate 120 pihustusega konteinerit	**180** - kui kasutate 180 pihustusega konteinerit

Kuidas inhalaatorit kasutada
Seiske inhaleerimise ajal püsti või istuge sirge seljaga.
OLULINE! Ärge sooritage 2. kuni 5. toimingut liiga kiiresti.



1. Eemaldage huulikult kaitsekork, kontrollige, et huulik oleks puhas ja tolmuvaba.
2. Kopsude tühjendamiseks hingake välja nii aeglaselt ja sügavalt kui võimalik.

3. Hoidke inhalaatorit püstises asendis, huulik all, ja asetage huulik hammaste vahele ilma seda hammustamata. Sulgege huuled ümber huuliku, keel peab olema sirgelt selle all.
4. Kopsude täitmiseks õhuga hingake suu kaudu aeglaselt ja sügavalt sisse (selleks kulub ligikaudu 4...5 sekundit). Kohe pärast sissehingamise alustamist vajutage tugevalt rõhukonteineri ülemisele otsale, et vabastata üks pihustus.
5. Hoidke hinge kinni nii kaua kui võimalik. Lõpuks võtke inhalaator suust ja hingake aeglaselt välja. Ärge hingake välja inhalaatorisse.
6. Kontrollige, kas annuseloendur (60/120 pihustust) on lugenud ühe annuse vähemaks või kas annusenäidik (180 pihustust) on veidi edasi nihkunud.

Teise pihustuse jaoks hoidke inhalaatorit ligikaudu pool minutit püstises asendis ja seejärel korrake 2. kuni 5. toimingut.

Kui pärast inhaleerimist on näha inhalaatori ülaosast või suunurkadest väljuvat udu, tähendab see, et Trimbow ei jõua nõuetekohaselt teie kopsudesse. Võtke juhiste kohaselt veel üks pihustus, alustades 2. toimingust.

Pärast kasutamist pange kaitsekork tagasi.

Suu ja kõri seeninfektsiooni tekkeriski vältimiseks loputage pärast inhalaatori igakordset kasutamist suud või kuristage veega ilma seda alla neelamata või peske hambaid.

Millal hankida uus inhalaator?
Uus inhalaator tuleb hankida siis, kui loenduril või näidikul on kuvatud number 20. Lõpetage inhalaatori kasutamine, kui loenduril või näidikul on kuvatud 0, sest seadmes olevast ravimist ei pruugi piisata täispihustuse vabastamiseks.

Kui teie käehaare on nõrk, võib olla lihtsam hoida inhalaatorit kahe käega. Hoidke inhalaatorist kinni ülemisest otsast mõlema nimetissõrmega ja alumisest otsast mõlema põidlaga.

Kui teil on keeruline samaaegselt sisse hingata ja inhalaatorit kasutada, võite kasutada *AeroChamber Plus*i vahemahutit. Selle seadme kohta nõu küsimiseks pöörduge arsti või apteekri poole.
Oluline on lugeda *AeroChamber Plus*i vahemahutiga kaasapandud pakendi infolehte ja hoolikalt järgida *AeroChamber Plus*i vahemahuti kasutus- ning puhastusjuhiseid.

Trimbowi inhalaatori puhastamine
Inhalaatorit tuleb puhastada üks kord nädalas.
1. Ärge eemaldage rõhukonteinerit inhalaatorist ega kasutage inhalaatori puhastamiseks vett või muid vedelikke.
2. Eemaldage huulikult kaitsekork, tõmmates selle inhalaatorist eemale.
3. Pühkige huulikut ja inhalaatorit seest ja väljast puhta kuiva lapi või rätikuga.
4. Pange huuliku kork tagasi.

Kui te kasutate Trimbowit rohkem, kui ette nähtud
Oluline on manustada arsti soovitatud annus. Ärge ületage määratud annust ilma oma arstiga nõu pidamata.
Kui te kasutate Trimbowit rohkem kui ette nähtud, võivad tekkida lõigus 4 kirjeldatud kõrvaltoimed. Teatage oma arstile, kui olete kasutanud Trimbowit rohkem kui ette nähtud ja kui teil esineb mõni neist sümptomitest. Teie arst võib soovida teha mõned vereanalüüsid.

Kui te unustate Trimbowit kasutada
Kasutage seda kohe, kui teile meenub. Kui järgmise annuse võtmise aeg on lähedal, ärge vahelejäänud annust võtke. Võtke lihtsalt järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust.

Kui te lõpetate Trimbowi kasutamise
Oluline on Trimbowit kasutada iga päev. Ärge lõpetage Trimbowi kasutamist ega vähendage annust isegi siis, kui teie enesetunne on parem või sümptomid puuduvad. Kui te soovite seda teha, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Vahetult pärast Trimbowi kasutamist võib esineda hingamisraskuse ja vilistava hingamise süvenemise risk. Seda nimetatakse paradoksaalseks bronhospasmiks (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st). Sellisel juhul lõpetage Trimbowi kasutamine ja kasutage hingamisraskuste ning vilistava hingamise ravimiseks oma kiiretoimelist lõõgastava toimega inhalaatorit. Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

Teatage kohe oma arstile:
- kui teil esineb allergilisi reaktsioone nagu nahaallergiad, nõgestõbi, nahasügelus, nahalööve (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st), nahapunetus, naha või limaskestade turse, eriti silmades, näol, huultel ja kõris (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st);
- kui teil esineb valu või ebamugavustunnet silmades, ajutist nägemise hägustumist, kui te näete punase silmaga seoses halosid või värvilisi kujutisi. Need võivad olla ägeda suletudnurga glaukoomi nähud (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st).

Teatage oma arstile, kui teil esinevad Trimbowi kasutamisel mis tahes järgmised kõrvaltoimed, sest need võivad olla kopsuinfektsiooni sümptomid (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):
- palavik või külmavärinad;
- limaerituse suurenemine, lima värvuse muutused;
- köha ägenemine või hingamisraskuste süvenemine.

Võimalikud kõrvaltoimed on loetletud allpool nende esinemissageduse järgi.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- kurguvalu
- vesine või kinnine nina ja aevastamine
- suu seeninfektsioonid. Suu loputamine või kuristamine veega ja hammaste pesemine kohe pärast inhaleerimist võivad aidata neid kõrvaltoimeid vältida
- häälekähedus
- peavalu
- kuseteede infektsioon

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- gripp
- ninakõrvalurgete põletik
- sügelev, vesine või kinnine nina
- kõri või söögitoru seeninfektsioonid
- tupe seeninfektsioonid
- rahutus
- värisemine
- pearinglus
- maitsetundlikkuse muutused või vähenemine
- tuimus
- kõrvapõletik
- kõriärritus
- ninaverejooksud
- neelupunetus
- suukuivus
- kõhulahtsisus
- neelamisraskused
- iiveldus
- seedehäired
- ebamugavustunne kõhus pärast söömist
- põletav tunne huultel
- hammaste lagunemine
- nahalööve, nõgestõbi, nahasügelus

- südame ebaühtlane löögisagedus
- muutused elektrokardiogrammis (südametöö jälgimine)
- ebatavaliselt kiire südametöö, südame rütmihäired
- südamepekslemine (tunne nagu südametöös oleks häired)
- näopunetus
- verevoolu suurenemine organismi teatud kudedesse
- astmahoog
- köha ja märg köha
- suu limaskesta haavandiline või haavanditeta põletik
- liighigistamine
- lihasekrambid ja -valu
- valu kätes või jalgades
- valu rindkere lihastes, luudes või liigestes
- väsimus
- vererõhu tõus
- vere mõne koostisosa (teatud valgelibled ehk granulotsüüdid, kaalium või kortisool) sisalduse vähenemine
- vere mõne koostisosa sisalduse suurenemine: glükoos, C-reaktiivne valk, vereliistakute arv, insuliin, vabad rasvhapped või ketoonid

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)
- seeninfektsioonid rindkeres
- söögiisu vähenemine
- unehäired (magamine liiga lühikest või liiga pikka aega)
- rõhuv valu rindkeres
- südamelöökide vahelejätmise või lisandumise tunne, ebatavaliselt aeglane südametöö
- astma süvenemine
- vere leke veresoontest ümbritsevatesse kudedesse
- vererõhu langus
- nõrkus
- valu suu tagaosas ja kõris
- neelupõletik
- kurgukuivus
- valulik ja sage urineerimine
- raskused ja valu urineerimisel
- neerupõletik

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)
- vereliistakuteks nimetatavate vererakkude vähesus veres
- õhupuudus või hingeldus
- käte ja jalgade turse
- kasvupeetus lastel ja noorukitel

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
- nägemise ähmastumine

Suures annuses inhaleeritavate kortikosteroidide pikaajaline kasutamine võib väga harva avaldada toimet organismile:
- probleemid neerupealiste töös (neerupealiste supressioon)
- luu mineraalse tiheduse vähenemine (luude hõrenemine)
- silmaläätse hägustumine (katarakt)

Trimbow ei sisalda suures annuses inhaleeritavaid kortikosteroide, kuid teie arst võib soovida aeg-ajalt mõõta teie vere kortisoolisisaldust.

Suures annuses inhaleeritavate kortikosteroidide pikaajalisel kasutamisel võivad esineda ka järgmised kõrvaltoimed, kuid nende esinemissagedus on praegu teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
- depressioon
- muretsemise, närvilisuse, üleerutuse või ärritustunne

Need kõrvaltoimed esinevad suurema tõenäosusega lastel.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Trimbowit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „ EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte lasta külmuda.
Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.
Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

Enne väljastamist
Hoida külmkapis (2°C…8°C).

Pärast väljastamist (ravimi saamist apteekrilt)

60 pihustusega rõhukonteiner:	hoida inhalaatorit temperatuuril kuni 25°C kuni 2 kuu jooksul.
120 (üksik- või mitmikpakend) ja 180 pihustusega rõhukonteiner:	hoida inhalaatorit temperatuuril kuni 25°C kuni 4 kuu jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Trimbow sisaldab
Toimeained on beklometasoondipropionaat, formoteroolfumaraatdihüdraat ja glükopürroon.

Üks inhaleeritav annus (huulikust väljuv annus) sisaldab 87 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni (11 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni (12,5 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Teised koostisosad on veevaba etanool (vt lõik 2), vesinikkloriidhape, propellent norfluraan.

Ravim sisaldab fluoritud kasvuhoonegaase.
Üks inhalaator 60 pihustusega sisaldab 6,481 g norfluraani (HFC-134a), mis vastab 0,009 tonnile CO_2 ekvivalendile (globaalse soojenemise potentsiaal GWP = 1430).
Üks inhalaator 120 pihustusega sisaldab 10,37 g norfluraani (HFC-134a), mis vastab 0,015 tonnile CO_2 ekvivalendile (globaalse soojenemise potentsiaal GWP = 1430).
Üks inhalaator 180 pihustusega sisaldab 14,259 g norfluraani (HFC-134a), mis vastab 0,02 tonnile CO_2 ekvivalendile (globaalse soojenemise potentsiaal GWP = 1430).

Kuidas Trimbow välja näeb ja pakendi sisu
Trimbow on inhalatsiooniaerosool, lahus.

Trimbowit turustatakse mõõteklapiga rõhukonteineris (alumiiniumist). Rõhukonteiner on sisestatud plastinhalaatorisse. See koosneb huulikust, millel on plastist kaitsekork, ja kas annuseloendurist (60 ja 120 pihustusega konteinerid) või annusenäidikust (180 pihustusega konteinerid).

Ühes pakendis on kas 60 pihustusega, 120 pihustusega või 180 pihustusega rõhukonteiner. Lisaks on saadaval mitmikpakendid, mis sisaldavad kas 240 pihustust (2 rõhukonteinerit, mõlemas 120 pihustust) või 360 pihustust (3 rõhukonteinerit, igas 120 pihustust).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itaalia

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

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

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

Italia
Chiesi 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

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
Tecnifar- Indústria Técnica Farmacêutica S.A.
Telephone number: +351 210330700

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Trimbow 172 mikrogrammi/5 mikrogrammi/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Trimbow ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Trimbowi kasutamist
3. Kuidas Trimbowit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Trimbowit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Trimbow ja milleks seda kasutatakse

Trimbow on ravim, mis hõlbustab hingamist ja sisaldab kolme toimeainet:
- beklometasoondipropionaat
- formoteroolfumaraatdihüdraat
- glükopürroon

Beklometasoondipropionaat kuulub ravimirühma nimetusega kortikosteroidid, mis vähendavad turset ja ärritust kopsudes.

Formoterool ja glükopürroon on ravimid, mida nimetatakse pikatoimelisteks bronhilõõgastiteks. Need toimivad erinevatel viisidel, lõõgastades hingamisteede lihaseid, aidates laiendada hingamisteid ning võimaldades teil kergemini hingata.

Regulaarne ravi nende kolme toimeainega aitab leevendada ja vältida obstruktiivse kopsuhaigusega täiskasvanud patsientidel selliseid sümptomeid nagu hingamisraskus, vilistav hingamine ja köha.

Trimbowit kasutatakse astma tavaraviks täiskasvanutel.

Trimbow võib vähendada astma sümptomite ägenemist. Astma on raske pikaajaline haigus, mille korral hingamisteid ümbritsevad lihased tõmbuvad kokku (bronhokonstriktsioon), lähevad tursesse ja neis tekib ärritus (põletik). Sümptomid tulevad ja lähevad ja on muu hulgas hingamisraskus, vilistav hingamine, pitsitustunne rindkeres ja köha.

Te peate kasutama Trimbowit iga päev, mitte ainult siis, kui teil on hingamisprobleemid või muud astma sümptomid. Nii on tagatud, et ravim hoiab teie astma korralikult kontrolli all. Ärge kasutage seda ravimit ootamatult tekkiva hingamisraskuse või vilistava hingamise hoo leevendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Trimbowi kasutamist

Trimbowit ei tohi kasutada

Kui olete beklometasoondiproprionaadi, formoteroolfumaraatdihüdraadi ja/või glükopürrooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Trimbowit kasutatakse obstruktiivse kopushaiguse säilitusraviks. Seda ravimit ei tohi kasutada ootamatult tekkiva hingamisraskuse või vilistava hingamise ravimiseks.

Kui hingamine muutub raskemaks

Kui hingamisraskus või vilistav hingamine (vilistava heliga hingamine) süveneb vahetult pärast ravimi inhaleerimist, lõpetage Trimbowi inhalaatori kasutamine ja kasutage viivitamatult oma kiiretoimelist lõõgastava toimega inhalaatorit. Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga. Arst hindab teie sümptomeid ja võib vajaduse korral määrata teile muu ravi.
Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Kui kopsuhaigus süveneb

Kui sümptomid süvenevad või neid on raske kontrollida (nt kui te kasutate sagedamini muud lõõgastava toimega inhalaatorit) või kui lõõgastava toimega inhalaator sümptomeid ei leevenda, pöörduge kohe oma arsti poole. Võimalik, et teie kopsuhaigus süveneb ja arst peab määrama teile muu ravi.

Enne Trimbowi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on mis tahes probleeme südamega, nt stenokardia (valu südames või rindkeres), hiljutine infarkt (müokardiinfarkt), südamepuudulikkus, südant ümbritsevate arterite ahenemine (südame isheemiatõbi), südameklapirike või mõni muu südamehäire või kui teil on seisund, mida nimetatakse hüpertroofiliseks obstruktiivseks kardiomüopaatiaks (seisund, kus südamelihas on kahjustunud);

- kui teil on südame rütmihäired nagu südame ebaühtlane löögisagedus, südamepekslemine (palpitatsioonid) või kui teile on öeldud, et teie südametöö jälg (EKG) on normist erinev;

- kui teil on arterite ahenemine (ehk arterioskleroos), kui teil on kõrge vererõhk või kui teil on aneurüsm (veresoone seina ebaloomulik väljasopistumine);

- kui teil on kilpnäärme liigtalitlus;

- kui teie vere kaaliumisisaldus on madal (hüpokaleemia). Trimbow kombinatsioonis mõne muu kopsuravimiga või muude ravimitega, nagu diureetikumid (organismist vett väljutavad ravimid südamehaiguse või kõrge vererõhu ravimiseks) võib põhjustada järsku langust vere kaaliumisisalduses. Seetõttu võib arst soovida aeg-ajalt kontrollida teie vere kaaliumisisaldust;

- kui teil on maksa- või neeruhaigus;

- kui teil on suhkurtõbi. Suured formoterooliannused võivad suurendada teie vere glükoosisisaldust, mistõttu võib olla vajalik teha täiendavaid vereanalüüse veresuhkru kontrollimiseks ravimi kasutamise alustamisel ja aeg-ajalt ravi ajal;

- kui teil on neerupealise kasvaja (feokromotsütoom);

- kui teile hakatakse manustama anesteetikumi. Olenevalt anesteetikumi tüübist võib olla vajalik peatada Trimbowi kasutamine vähemalt 12 tunniks enne anesteesiat;

- kui teil ravitakse või on kunagi varem ravitud tuberkuloosi või kui teil on rindkereelundi infektsioon;

- kui teil on silmahaigus, mida nimetatakse suletudnurga glaukoomiks;

- kui teil on urineerimisraskused;

- kui teil on suu- või kõripõletik.

Kui mõni eespool nimetatud seisunditest kehtib teie kohta, teatage sellest oma arstile, enne kui hakkate Trimbowit kasutama.
Kui teil on või on olnud mis tahes terviseprobleeme või allergiaid või kui te ei ole kindel, kas te võite Trimbowit kasutada, pidage enne inhalaatori kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te juba kasutate Trimbowit

Kui te kasutate pika perioodi vältel Trimbowit või suurtes annustes inhaleeritavaid kortikosteroide ja satute stressiolukorda (nt kui teid viiakse haiglasse pärast õnnetust, rasket kehavigastust või enne operatsiooni), võite vajada seda ravimit rohkem. Sellises olukorras võib arstil olla vaja suurendada stressiga toimetulemiseks teie kortikosteroidiannust ja määrata seda tablettide või süstidena.
Kui teil esineb nägemise ähmastumist või muid nägemishäireid, pidage nõu arstiga.

Lapsed ja noorukid
Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Trimbow
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab Trimbowiga sarnaseid ravimeid, mida kasutatakse teie kopsuhaiguse ravimiseks.

Mõni ravim võib suurendada Trimbowi toimet ja teie arst võib soovida teid hoolikalt jälgida, kui te neid ravimeid võtate (sh HIV-ravimid: ritonaviir, kobitsistaat).

Seda ravimit võib kasutada koos beetablokaatorit sisaldava ravimiga (kasutatakse teatud südameprobleemide, nt stenokardia ravimiseks või vererõhu alandamiseks) ainult juhul, kui teie arst on valinud beetablokaatori, mis ei avalda toimet teie hingamisele. Beetablokaatorid (sh beetablokaatoreid sisaldavad silmatilgad), võivad vähendada formoterooli toimeid või need võivad üldse kaduda. Teisest küljest võib muude beeta2-agoniste sisaldavate ravimite (mis toimivad samal viisil kui formoterool) kasutamine suurendada formoterooli toimeid.

Trimbowi kasutamine koos

- järgmiste ravimitega:
  - südame rütmihäirete ravimid (kinidiin, disopüramiid, prokaiinamiid),
  - allergiliste reaktsioonide leevendamise ravimid (antihistamiinid),
  - depressiooni ja vaimsete häirete sümptomite leevendamise ravimid, nagu monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (nt fenelsiin ja isokarboksasiid), tritsüklilised antidepressandid (näiteks amitriptüliin ja imipramiin) ja fenotiasiinid,

  võib põhjustada muutusi elektrokardiogrammis (EKG, südametöö jälgimine). Need võivad põhjustada ka südame rütmihäireid (ventrikulaarsed arütmiad);

- Parkinsoni tõve ravimitega (levodopa), kilpnäärme alatalitluse ravimitega (levotüroksiin), oksütotsiini sisaldavate ravimitega (mis põhjustavad emaka kokkutõmbeid) ja alkoholiga võib suurendada formoterooli südant mõjutavate kõrvaltoimete tekkeriski;

- monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sh sarnaste omadustega ravimitega nagu vaimsete häirete ravis kasutatav furasolidoon ja prokarbasiin, võib põhjustada vererõhu tõusu;

- südamehaiguse ravimitega (digoksiin) võib põhjustada vere kaaliumisisalduse langust. See võib suurendada südame rütmihäirete tõenäosust;

- muude obstruktiivse kopsuhaiguse ravimitega (teofülliin, aminofülliin või kortikosteroidid) ja diureetikumidega võib samuti põhjustada vere kaaliumisisalduse langust;

- mõne anesteetikumiga võib suurendada südame rütmihäirete tekkeriski;

- disulfiraamiga, ravimiga, mida kasutatakse alkoholiprobleemidega (alkoholism) inimeste ravimiseks, või metronidasooliga, antibiootikumiga, mida kasutatakse organismis tekkinud infektsiooni ravimiseks, võib põhjustada kõrvaltoimeid (nt iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) Trimbowis sisalduva väikese alkoholikoguse tõttu.

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Te võite kasutada Trimbowit raseduse ajal ainult juhul, kui arst seda teile soovitab. Trimbowi kasutamist tuleb eelistatavalt vältida sünnitamise ajal formoterooli emaka kokkutõmbeid pärssiva toime tõttu.
Ärge kasutage Trimbowit rinnaga toitmise ajal. Te peate koos oma arstiga otsustama, kas peate lõpetama rinnaga toitmise või Trimbow-ravi lõpetama/ravist hoiduma, arvestades rinnaga toitmise kasu lapsele ja ravi kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Trimbow ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Trimbow sisaldab etanooli
Trimbow sisaldab 8,856 mg alkoholi (etanool) ühes pihustuses, mis vastab 17,712 mg-le ühes kahest pihustusest koosnevas annuses. Alkoholi sisaldus selle ravimi kahes pihustuses on väiksem kui 1 ml-s veinis või õlles. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

3. Kuidas Trimbowit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on kaks pihustust hommikul ja kaks pihustust õhtul.

Ärge kasutage rohkem, kui arst on teile öelnud.
Te peate kasutama Trimbowit iga päev, isegi kui astma teid ei sega.
Ärge kasutage seda ravimit ootamatult tekkiva hingamisraskuse või vilistava hingamise hoo leevendamiseks.

Kui te tunnete, et ravim ei ole piisavalt efektiivne, pidage nõu oma arstiga.
Kui te olete varem kasutanud muud beklometasoondiproprionaati sisaldavat inhalaatorit, pidage nõu oma arstiga, sest Trimbowis sisalduv beklometasoondiproprionaadi efektiivne annus obstruktiivse kopsuhaiguse ravimiseks võib olla väiksem kui mõnes muus inhalaatoris.

Manustamisviis
Trimbowit kasutatakse inhalatsiooniks.
Te peate inhaleerima ravimit suu kaudu ja see viib ravimi otse kopsudesse.

Ravim on rõhukonteineris, mis on huulikuga inhalaatoris.

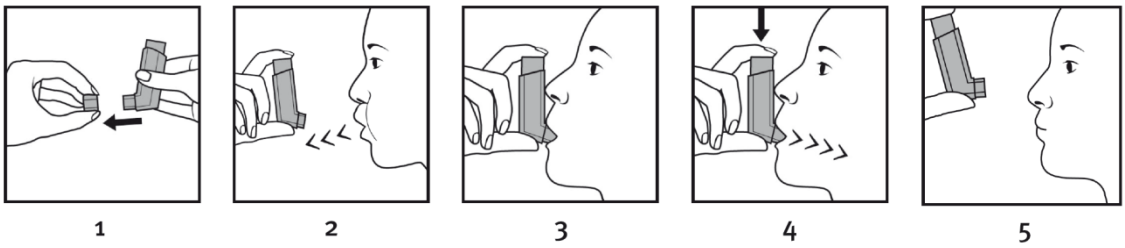
Trimbow on saadaval kahe suurusega konteinerites:
- 60 pihustusega konteiner
- 120 pihustusega konteiner

Inhalaatori tagaküljel on loendur, mis näitab, mitu annust on alles. Iga vajutusega vabastatakse rõhukonteinerist üks ravimi pihustus ja loendur loeb annuste arvu ühe võrra vähemaks. Olge ettevaatlik ja ärge pillake inhalaatorit maha, sest selle tagajärjel võib loendur annuste arvu vähemaks loendada.

Inhalaatori kontrollimine
Enne inhalaatori esmakordset kasutamist peate kontrollima, kas inhalaator töötab korralikult. Selleks toimige järgmiselt.
1. Teile välja kirjutatud konteineri suurusest olenevalt veenduge, et annuseloenduril on kuvatud number 61 või 121.
2. Eemaldage huulikult kaitsekork.
3. Hoidke inhalaatorit püstises asendis, huulik all.
4. Suunake huulik endast eemale ja vajutage tugevasti rõhukonteinerile, et vabastada üks pihustus.
5. Kontrollige annuseloendurit. Kui kontrollite inhalaatorit esimest korda, peab loenduril olema kuvatud järgmine number:

60 - kui kasutate 60 pihustusega konteinerit	**120** - kui kasutate 120 pihustusega konteinerit

Kuidas inhalaatorit kasutada
Seiske inhaleerimise ajal püsti või istuge sirge seljaga.
OLULINE! Ärge sooritage 2. kuni 5. toimingut liiga kiiresti.



1. Eemaldage huulikult kaitsekork, kontrollige, et huulik oleks puhas ja tolmuvaba.
2. Kopsude tühjendamiseks hingake välja nii aeglaselt ja sügavalt kui võimalik.
3. Hoidke inhalaatorit püstises asendis, huulik all, ja asetage huulik hammaste vahele ilma seda hammustamata. Sulgege huuled ümber huuliku, keel peab olema sirgelt selle all.
4. Kopsude täitmiseks õhuga hingake suu kaudu aeglaselt ja sügavalt sisse (selleks kulub ligikaudu 4...5 sekundit). Kohe pärast sissehingamise alustamist vajutage tugevalt rõhukonteineri ülemisele otsale, et vabastata üks pihustus.
5. Hoidke hinge kinni nii kaua kui võimalik. Lõpuks võtke inhalaator suust ja hingake aeglaselt välja. Ärge hingake välja inhalaatorisse.
6. Kontrollige, kas annuseloendur on lugenud ühe annuse.

Teise pihustuse jaoks hoidke inhalaatorit ligikaudu pool minutit püstises asendis ja seejärel korrake 2. kuni 5. toimingut.

Kui pärast inhaleerimist on näha inhalaatori ülaosast või suunurkadest väljuvat udu, tähendab see, et Trimbow ei jõua nõuetekohaselt teie kopsudesse. Võtke juhiste kohaselt veel üks pihustus, alustades 2. toimingust.

Pärast kasutamist pange kaitsekork tagasi.

Suu ja kõri seeninfektsiooni tekkeriski vältimiseks loputage pärast inhalaatori igakordset kasutamist suud või kuristage veega ilma seda alla neelamata või peske hambaid.

Millal hankida uus inhalaator?
Uus inhalaator tuleb hankida siis, kui loenduril on kuvatud number 20. Lõpetage inhalaatori kasutamine, kui loenduril on kuvatud 0, sest seadmes olevast ravimist ei pruugi piisata täispihustuse vabastamiseks.

Kui teie käehaare on nõrk, võib olla lihtsam hoida inhalaatorit kahe käega. Hoidke inhalaatorist kinni ülemisest otsast mõlema nimetissõrmega ja alumisest otsast mõlema pöidlaga.

Kui teil on keeruline samaaegselt sisse hingata ja inhalaatorit kasutada, võite kasutada *AeroChamber Plus*i vahemahutit. Selle seadme kohta nõu küsimiseks pöörduge arsti või apteekri poole.
Oluline on lugeda *AeroChamber Plus*i vahemahutiga kaasapandud pakendi infolehte ja hoolikalt järgida *AeroChamber Plus*i vahemahuti kasutus- ning puhastusjuhiseid.

Trimbowi inhalaatori puhastamine
Inhalaatorit tuleb puhastada üks kord nädalas.
1. Ärge eemaldage rõhukonteinerit inhalaatorist ega kasutage inhalaatori puhastamiseks vett või muid vedelikke.
2. Eemaldage huulikult kaitsekork, tõmmates selle inhalaatorist eemale.
3. Pühkige huulikut ja inhalaatorit seest ja väljast puhta kuiva lapi või rätikuga.
4. Pange huuliku kork tagasi.

Kui te kasutate Trimbowit rohkem, kui ette nähtud
Oluline on manustada arsti soovitatud annus. Ärge ületage määratud annust ilma oma arstiga nõu pidamata.
Kui te kasutate Trimbowit rohkem kui ette nähtud, võivad tekkida lõigus 4 kirjeldatud kõrvaltoimed. Teatage oma arstile, kui olete kasutanud Trimbowit rohkem kui ette nähtud ja kui teil esineb mõni neist sümptomitest. Teie arst võib soovida teha mõned vereanalüüsid.

Kui te unustate Trimbowit kasutada
Kasutage seda kohe, kui teile meenub. Kui järgmise annuse võtmise aeg on lähedal, ärge vahelejäänud annust võtke. Võtke lihtsalt järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust.

Kui te lõpetate Trimbowi kasutamise
Oluline on Trimbowit kasutada iga päev. Ärge lõpetage Trimbowi kasutamist ega vähendage annust isegi siis, kui teie enesetunne on parem või sümptomid puuduvad. Kui te soovite seda teha, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Vahetult pärast Trimbowi kasutamist võib esineda hingamisraskuse ja vilistava hingamise süvenemise risk. Seda nimetatakse paradoksaalseks bronhospasmiks (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st). Sellisel juhul lõpetage Trimbowi kasutamine ja kasutage hingamisraskuste ning vilistava hingamise ravimiseks oma kiiretoimelist lõõgastava toimega inhalaatorit. Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

Teatage kohe oma arstile:
- kui teil esineb allergilisi reaktsioone nagu nahaallergiad, nõgestõbi, nahasügelus, nahalööve (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st), nahapunetus, naha või limaskestade turse, eriti silmades, näol, huultel ja kõris (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st);
- kui teil esineb valu või ebamugavustunnet silmades, ajutist nägemise hägustumist, kui te näete punase silmaga seoses halosid või värvilisi kujutisi. Need võivad olla ägeda suletudnurga glaukoomi nähud (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st).

Teatage oma arstile, kui teil esinevad Trimbowi kasutamisel mis tahes järgmised kõrvaltoimed, sest need võivad olla kopsuinfektsiooni sümptomid (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):
- palavik või külmavärinad;
- limaerituse suurenemine, lima värvuse muutused;
- köha ägenemine või hingamisraskuste süvenemine.

Võimalikud kõrvaltoimed on loetletud allpool nende esinemissageduse järgi.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- kurguvalu
- vesine või kinnine nina ja aevastamine
- suu seeninfektsioonid. Suu loputamine või kuristamine veega ja hammaste pesemine kohe pärast inhaleerimist võivad aidata neid kõrvaltoimeid vältida
- häälekähedus
- peavalu
- kuseteede infektsioon

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- gripp
- ninakõrvalurgete põletik
- sügelev, vesine või kinnine nina
- kõri või söögitoru seeninfektsioonid
- tupe seeninfektsioonid
- rahutus
- värisemine
- pearinglus
- maitsetundlikkuse muutused või vähenemine
- tuimus
- kõrvapõletik
- südame ebaühtlane löögisagedus
- muutused elektrokardiogrammis (südametöö jälgimine)
- ebatavaliselt kiire südametöö, südame rütmihäired
- südamepekslemine (tunne nagu südametöös oleks häired)
- kõriärritus
- ninaverejooksud
- neelupunetus
- suukuivus
- kõhulahtsisus
- neelamisraskused
- iiveldus
- seedehäired
- ebamugavustunne kõhus pärast söömist
- põletav tunne huultel
- hammaste lagunemine
- nahalööve, nõgestõbi, nahasügelus
- suu limaskesta haavandiline või haavanditeta põletik
- liighigistamine
- lihasekrambid ja -valu
- valu kätes või jalgades
- valu rindkere lihastes, luudes või liigestes
- väsimus

- näopunetus
- verevoolu suurenemine organismi teatud kudedesse
- astmahoog
- köha ja märg köha
- vererõhu tõus
- vere mõne koostisosa (teatud valgelibled ehk granulotsüüdid, kaalium või kortisool) sisalduse vähenemine
- vere mõne koostisosa sisalduse suurenemine: glükoos, C-reaktiivne valk, vereliistakute arv, insuliin, vabad rasvhapped või ketoonid

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)
- seeninfektsioonid rindkeres
- söögiisu vähenemine
- unehäired (magamine liiga lühikest või liiga pikka aega)
- rõhuv valu rindkeres
- südamelöökide vahelejätmise või lisandumise tunne, ebatavaliselt aeglane südametöö
- astma süvenemine
- vere leke veresoontest ümbritsevatesse kudedesse
- vererõhu langus
- nõrkus
- valu suu tagaosas ja kõris
- neelupõletik
- kurgukuivus
- valulik ja sage urineerimine
- raskused ja valu urineerimisel
- neerupõletik

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)
- vereliistakuteks nimetatavate vererakkude vähesus veres
- õhupuudus või hingeldus
- käte ja jalgade turse
- kasvupeetus lastel ja noorukitel

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
- nägemise ähmastumine

Suures annuses inhaleeritavate kortikosteroidide pikaajaline kasutamine võib väga harva avaldada toimet organismile:
- probleemid neerupealiste töös (neerupealiste supressioon)
- luu mineraalse tiheduse vähenemine (luude hõrenemine)
- silmaläätse hägustumine (katarakt)

Trimbow ei sisalda suures annuses inhaleeritavaid kortikosteroide, kuid teie arst võib soovida aeg-ajalt mõõta teie vere kortisoolisisaldust.

Suures annuses inhaleeritavate kortikosteroidide pikaajalisel kasutamisel võivad esineda ka järgmised kõrvaltoimed, kuid nende esinemissagedus on praegu teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
- depressioon
- muretsemise, närvilisuse, üleerutuse või ärritustunne

Need kõrvaltoimed esinevad suurema tõenäosusega lastel.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Trimbowit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „ EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte lasta külmuda.
Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.
Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

Enne väljastamist
Hoida külmkapis (2°C…8°C).

Pärast väljastamist (ravimi saamist apteekrilt)

60 pihustusega rõhukonteiner:	hoida inhalaatorit temperatuuril kuni 25°C kuni 2 kuu jooksul.
120 pihustusega rõhukonteiner	
• Ühe konteineriga pakend:	hoida inhalaatorit temperatuuril kuni 25°C kuni 3 kuu jooksul.
• Mitmikpakend:	hoida mitmikpakend külmkapis (2...8°C). Võtke üks inhalaator mõni minut enne kasutamist külmkapist välja ja laske lahusel soojeneda. Pärast kasutamist hoida inhalaatorit temperatuuril kuni 25°C kuni 3 kuu jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Trimbow sisaldab
Toimeained on beklometasoondipropionaat, formoteroolfumaraatdihüdraat ja glükopürroon.

Üks inhaleeritav annus (huulikust väljuv annus) sisaldab 172 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni (11 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 200 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni (12,5 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Teised koostisosad on veevaba etanool (vt lõik 2), vesinikkloriidhape, propellent norfluraan.

Ravim sisaldab fluoritud kasvuhoonegaase.
Üks inhalaator 60 pihustusega sisaldab 6,471 g norfluraani (HFC-134a), mis vastab 0,009 tonnile CO_2 ekvivalendile (globaalse soojenemise potentsiaal GWP = 1430).
Üks inhalaator 120 pihustusega sisaldab 10,354 g norfluraani (HFC-134a), mis vastab 0,015 tonnile CO_2 ekvivalendile (globaalse soojenemise potentsiaal GWP = 1430).

Kuidas Trimbow välja näeb ja pakendi sisu
Trimbow on inhalatsiooniaerosool, lahus.

Trimbowit turustatakse mõõteklapiga rõhukonteineris (alumiiniumist). Rõhukonteiner on sisestatud plastinhalaatorisse. See koosneb huulikust, millel on plastist kaitsekork, ja kas annuseloendurist (60 ja 120 pihustusega konteinerid).

Ühes pakendis on kas 60 pihustusega või 120 pihustusega rõhukonteiner. Lisaks on saadaval mitmikpakendid, mis sisaldavad kas 240 pihustust (2 rõhukonteinerit, mõlemas 120 pihustust) või 360 pihustust (3 rõhukonteinerit, igas 120 pihustust).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itaalia

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

Italia
Chiesi 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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Trimbow 88 mikrogrammi/5 mikrogrammi/9 mikrogrammi inhalatsioonipulber
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Trimbow ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Trimbowi kasutamist
3. Kuidas Trimbowit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Trimbowit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Trimbow ja milleks seda kasutatakse

Trimbow on ravim, mis hõlbustab hingamist ja sisaldab kolme toimeainet:
- beklometasoondipropionaat
- formoteroolfumaraatdihüdraat
- glükopürroon

Beklometasoondipropionaat kuulub ravimirühma nimetusega kortikosteroidid, mis vähendavad turset ja ärritust kopsudes.

Formoterool ja glükopürroon on ravimid, mida nimetatakse pikatoimelisteks bronhilõõgastiteks. Need toimivad erinevatel viisidel, lõõgastades hingamisteede lihaseid, aidates laiendada hingamisteid ning võimaldades teil kergemini hingata.

Regulaarne ravi nende kolme toimeainega aitab leevendada ja vältida kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) täiskasvanud patsientidel selliseid sümptomeid nagu hingamisraskus, vilistav hingamine ja köha. Trimbow võib vähendada KOK-i sümptomite ägenemist. KOK on raske pikaajaline haigus, mis põhjustab hingamisteede blokeerumist ja kopsudes olevate alveoolide kahjustumist, mille tagajärjel tekivad hingamisraskused.

2. Mida on vaja teada enne Trimbowi kasutamist

Trimbowit ei tohi kasutada

kui olete beklometasoondiproprionaadi, formoteroolfumaraatdihüdraadi ja/või glükopürrooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Trimbowit kasutatakse obstruktiivse kopushaiguse säilitusraviks. Seda ravimit ei tohi kasutada ootamatult tekkiva hingamisraskuse või vilistava hingamise ravimiseks.

Kui hingamine muutub raskemaks

Kui hingamisraskus või vilistav hingamine (vilistava heliga hingamine) süveneb vahetult pärast ravimi inhaleerimist, lõpetage Trimbowi inhalaatori kasutamine ja kasutage viivitamatult oma kiiretoimelist lõõgastava toimega inhalaatorit. Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga. Arst hindab teie sümptomeid ja võib vajaduse korral määrata teile muu ravi.
Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Kui kopsuhaigus süveneb

Kui sümptomid süvenevad või neid on raske kontrollida (nt kui te kasutate sagedamini muud lõõgastava toimega inhalaatorit) või kui lõõgastava toimega inhalaator sümptomeid ei leevenda, pöörduge kohe oma arsti poole. Võimalik, et teie kopsuhaigus süveneb ja arst peab määrama teile muu ravi.

Enne Trimbowi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui teil on mis tahes probleeme südamega, nt stenokardia (valu südames või rindkeres), hiljutine infarkt (müokardiinfarkt), südamepuudulikkus, südant ümbritsevate arterite ahenemine (südame isheemiatõbi), südameklapirike või mõni muu südamehäire või kui teil on seisund, mida nimetatakse hüpertroofiliseks obstruktiivseks kardiomüopaatiaks (seisund, kus südamelihas on kahjustunud);

- kui teil on südame rütmihäired nagu südame ebaühtlane löögisagedus, südamepekslemine (palpitatsioonid) või kui teile on öeldud, et teie südametöö jälg (EKG) on normist erinev;

- kui teil on arterite ahenemine (ehk arterioskleroos), kui teil on kõrge vererõhk või kui teil on aneurüsm (veresoone seina ebaloomulik väljasopistumine);

- kui teil on kilpnäärme liigtalitlus;

- kui teie vere kaaliumisisaldus on madal (hüpokaleemia). Trimbow kombinatsioonis mõne muu kopsuravimiga või muude ravimitega, nagu diureetikumid (organismist vett väljutavad ravimid südamehaiguse või kõrge vererõhu ravimiseks) võib põhjustada järsku langust vere kaaliumisisalduses. Seetõttu võib arst soovida aeg-ajalt kontrollida teie vere kaaliumisisaldust;

- kui teil on maksa- või neeruhaigus;

- kui teil on suhkurtõbi. Suured formoterooliannused võivad suurendada teie vere glükoosisisaldust, mistõttu võib olla vajalik teha täiendavaid vereanalüüse veresuhkru kontrollimiseks ravimi kasutamise alustamisel ja aeg-ajalt ravi ajal;

- kui teil on neerupealise kasvaja (feokromotsütoom);

- kui teile hakatakse manustama anesteetikumi. Olenevalt anesteetikumi tüübist võib olla vajalik peatada Trimbowi kasutamine vähemalt 12 tunniks enne anesteesiat;

- kui teil ravitakse või on kunagi varem ravitud tuberkuloosi või kui teil on rindkereelundi infektsioon;

- kui teil on silmahaigus, mida nimetatakse suletudnurga glaukoomiks;

- kui teil on urineerimisraskused;

- kui teil on suu- või kõripõletik.

Kui mõni eespool nimetatud seisunditest kehtib teie kohta, teatage sellest oma arstile, enne kui hakkate Trimbowit kasutama.
Kui teil on või on olnud mis tahes terviseprobleeme või allergiaid või kui te ei ole kindel, kas te võite Trimbowit kasutada, pidage enne inhalaatori kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te juba kasutate Trimbowit

Kui te kasutate pika perioodi vältel Trimbowit või suurtes annustes inhaleeritavaid kortikosteroide ja satute stressiolukorda (nt kui teid viiakse haiglasse pärast õnnetust, rasket kehavigastust või enne operatsiooni), võite vajada seda ravimit rohkem. Sellises olukorras võib arstil olla vaja suurendada stressiga toimetulemiseks teie kortikosteroidiannust ja määrata seda tablettide või süstidena.
Kui teil esineb nägemise ähmastumist või muid nägemishäireid, pidage nõu arstiga.

Lapsed ja noorukid
Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Trimbow
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab Trimbowiga sarnaseid ravimeid, mida kasutatakse teie kopsuhaiguse ravimiseks.

Mõni ravim võib suurendada Trimbowi toimet ja teie arst võib soovida teid hoolikalt jälgida, kui te neid ravimeid võtate (sh HIV-ravimid: ritonaviir, kobitsistaat).

Seda ravimit võib kasutada koos beetablokaatorit sisaldava ravimiga (kasutatakse teatud südameprobleemide, nt stenokardia ravimiseks või vererõhu alandamiseks) ainult juhul, kui teie arst on valinud beetablokaatori, mis ei avalda toimet teie hingamisele. Beetablokaatorid (sh beetablokaatoreid sisaldavad silmatilgad), võivad vähendada formoterooli toimeid või need võivad üldse kaduda. Teisest küljest võib muude beeta2-agoniste sisaldavate ravimite (mis toimivad samal viisil kui formoterool) kasutamine suurendada formoterooli toimeid.

Trimbowi kasutamine koos

- järgmiste ravimitega:
  - südame rütmihäirete ravimid (kinidiin, disopüramiid, prokaiinamiid),
  - allergiliste reaktsioonide leevendamise ravimid (antihistamiinid),
  - depressiooni ja vaimsete häirete sümptomite leevendamise ravimid, nagu monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (nt fenelsiin ja isokarboksasiid), tritsüklilised antidepressandid (näiteks amitriptüliin ja imipramiin) ja fenotiasiinid,

  võib põhjustada muutusi elektrokardiogrammis (EKG, südametöö jälgimine). Need võivad põhjustada ka südame rütmihäireid (ventrikulaarsed arütmiad);

- Parkinsoni tõve ravimitega (levodopa), kilpnäärme alatalitluse ravimitega (levotüroksiin), oksütotsiini sisaldavate ravimitega (mis põhjustavad emaka kokkutõmbeid) ja alkoholiga võib suurendada formoterooli südant mõjutavate kõrvaltoimete tekkeriski;

- monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sh sarnaste omadustega ravimitega nagu vaimsete häirete ravis kasutatav furasolidoon ja prokarbasiin, võib põhjustada vererõhu tõusu;

- südamehaiguse ravimitega (digoksiin) võib põhjustada vere kaaliumisisalduse langust. See võib suurendada südame rütmihäirete tõenäosust;

- muude obstruktiivse kopsuhaiguse ravimitega (teofülliin, aminofülliin või kortikosteroidid) ja diureetikumidega võib samuti põhjustada vere kaaliumisisalduse langust;

- mõne anesteetikumiga võib suurendada südame rütmihäirete tekkeriski;

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Te võite kasutada Trimbowit raseduse ajal ainult juhul, kui arst seda teile soovitab. Trimbowi kasutamist tuleb eelistatavalt vältida sünnitamise ajal formoterooli emaka kokkutõmbeid pärssiva toime tõttu.
Ärge kasutage Trimbowit rinnaga toitmise ajal. Te peate koos oma arstiga otsustama, kas peate lõpetama rinnaga toitmise või Trimbow-ravi lõpetama/ravist hoiduma, arvestades rinnaga toitmise kasu lapsele ja ravi kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Trimbow ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Trimbow sisaldab laktoosi
Laktoos sisaldab vähesel määral piimavalke, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Trimbowit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on kaks inhalatsiooni hommikul ja kaks inhalatsiooni õhtul.

Kui te tunnete, et ravim ei ole piisavalt efektiivne, pidage nõu oma arstiga.
Kui te olete varem kasutanud muud beklometasoondiproprionaati sisaldavat inhalaatorit, pidage nõu oma arstiga, sest Trimbowis sisalduv beklometasoondiproprionaadi efektiivne annus obstruktiivse kopsuhaiguse ravimiseks võib olla väiksem kui mõnes muus inhalaatoris.

Manustamisviis
Trimbowit kasutatakse inhalatsiooniks.
Te peate inhaleerima ravimit suu kaudu ja see viib ravimi otse kopsudesse.

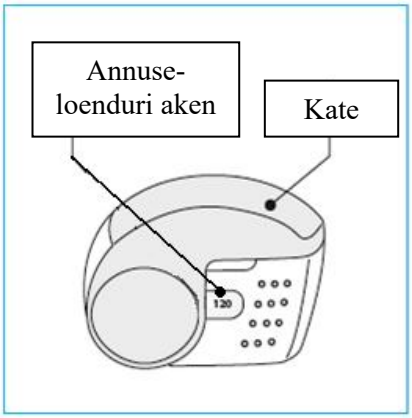
<u>Kasutusjuhised</u>

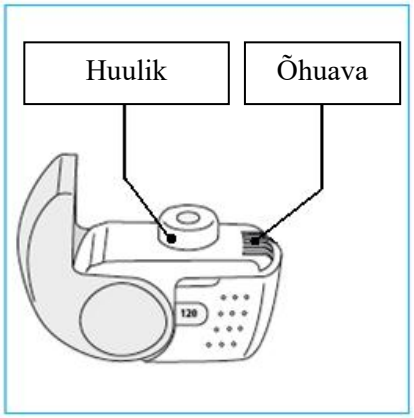
Teave pakendi sisu kohta vt lõik 6.

Kui pakend ei sisalda sama, nagu on kirjeldatud lõigus 6, tagastage inhalaator kus te selle saite, ja saage sealt uus inhalaator.

- Inhalaatorit **ei tohi** ravimkotikesest välja võtta, kui te ei kavatse seda kohe kasutada.
- Kasutage inhalaatorit ainult näidustuse kohaselt.
- Hoidke kate suletuna kuni inhalaatorist annuse manustamiseni.
- Kui te inhalaatorit ei kasuta, hoidke seda puhtas ja kuivas kohas.
- Inhalaatorit **ei tohi** ühelgi põhjusel osadeks võtta.

A. Põhiteave inhalaatori kohta





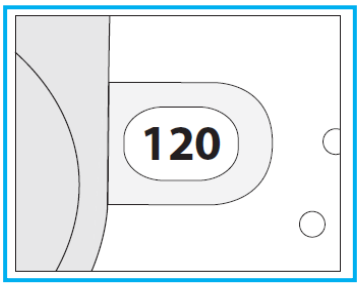
Inhalaatorist annuse võtmiseks tuleb teha kolm toimingut: avada, inhaleerida, sulgeda.

B. Enne uue inhalaatori kasutamist

1. **Avage ravimkotike ja võtke inhalaator välja.**
   - Inhalaatorit **ei tohi** kasutada, kui ravimkotike ei ole kinnine või on kahjustatud - tagastage inhalaator kus te selle saite, ja saage sealt uus inhalaator.
   - Kirjutage karbil olevale sildile ravimkotikese avamise kuupäev.

2. **Kontrollige inhalaatorit.**
   - Kui inhalaator näib olevat katki või kahjustatud, tagastage inhalaator kus te selle saite, ja saage sealt uus inhalaator.

3. **Kontrollige annuseloenduri akent. Kui teie inhalaator on uus, kuvatakse annuseloenduri aknas number 120.**
   - Uut inhalaatorit **ei tohi** kasutada, kui see number on väiksem kui 120 – tagastage inhalaator kus selle saite, ja saage sealt uus inhalaator.



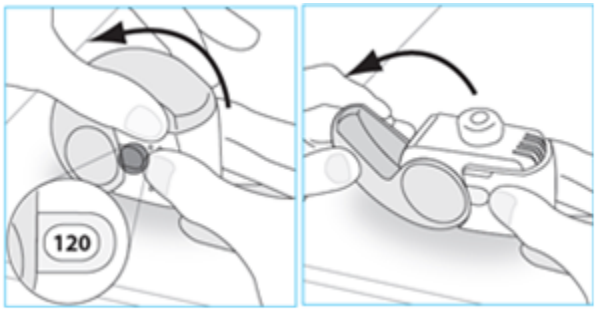
C. Kuidas inhalaatorit kasutada

C.1. Avamine

1. **Hoidke inhalaatorit kindlalt püstises asendis.**

2. **Kontrollige allesolevate annuste arvu: mis tahes number vahemikus 1…120 näitab, mitu annust on veel järel.**
   - Kui annuseloenduri aknas kuvatakse 0, ei ole ühtegi annust järel – hävitage inhalaator ja hankige endale uus.

3. **Avage kate täielikult.**



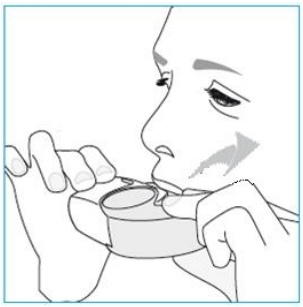
4. **Enne inhaleerimist hingake välja võimalikult sügavalt.**
   - Läbi inhalaatori **ei tohi** välja hingata.

C.2. Inhaleerimine

Kui võimalik, istuge või seiske inhaleerimise ajal sirgelt.

1. **Tõstke inhalaator suu juurde ja pange oma huuled ümber huuliku.**
   - Inhalaatori hoidmise ajal **ei tohi** katta kinni õhuava.
   - Läbi õhuava **ei tohi** inhaleerida.

2. **Hingake tugevalt ja sügavalt suu kaudu sisse.**
   - Annuse võtmise ajal võite tunda maitset.
   - Annuse võtmise ajal võite kuulda või tunda klõpsatust.
   - Nina kaudu **ei tohi** inhaleerida.
   - Inhaleerimise ajal **ei tohi** inhalaatorit huulte vahelt eemaldada.



3. **Eemaldage inhalaator suust.**

4. **Hoidke hinge kinni 5…10 sekundit või nii kaua kui see on mugav.**

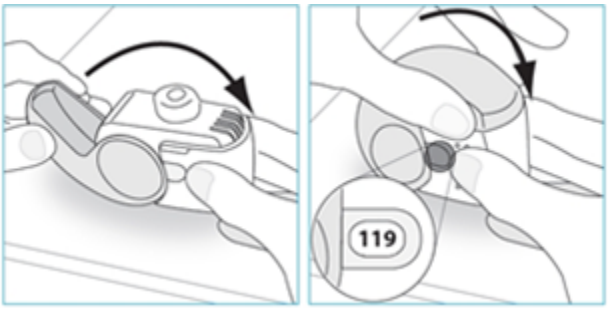
5. **Hingake aeglaselt välja.**
   - Läbi inhalaatori **ei tohi** välja hingata.

- Kui te ei ole kindel, et saate oma annuse nõuetekohaselt, pöörduge apteekri või arsti poole.

C.3. Sulgemine

1. **Pange inhalaator tagasi püstiasendisse ja sulgege kate täielikult.**

2. **Kontrollige, et annuseloenduri näit oleks vähenenud ühe võrra.**



- Kui te ei ole kindel, kas annuseloenduri näit on pärast inhalatsiooni ühe võrra vähenenud, oodake järgmise plaanipärase annuse manustamiseni ja võtke see nagu tavaliselt. Ärge võtke lisaannust.

3. **Kui peate veel ühe annuse võtma, korrake toiminguid C.1 kuni C.3.**

D. Puhastamine

- Tavaliselt ei ole vaja inhalaatorit puhastada.
- Vajaduse korral võite pärast kasutamist inhalaatorit puhastada kuiva lapi või pabertaskurätiga.
  - Inhalaatorit **ei tohi** puhastada vee ega muude vedelikega. Hoidke seda kuivana.

Kui te kasutate Trimbowit rohkem, kui ette nähtud
Oluline on manustada arsti soovitatud annus. Ärge ületage määratud annust ilma oma arstiga nõu pidamata.
Kui te kasutate Trimbowit rohkem kui ette nähtud, võivad tekkida lõigus 4 kirjeldatud kõrvaltoimed. Teatage oma arstile, kui olete kasutanud Trimbowit rohkem kui ette nähtud ja kui teil esineb mõni neist sümptomitest. Teie arst võib soovida teha mõned vereanalüüsid.

Kui te unustate Trimbowit kasutada
Kasutage seda kohe, kui teile meenub. Kui järgmise annuse võtmise aeg on lähedal, ärge vahelejäänud annust võtke. Võtke lihtsalt järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust.

Kui te lõpetate Trimbowi kasutamise
Oluline on Trimbowit kasutada iga päev. Ärge lõpetage Trimbowi kasutamist ega vähendage annust isegi siis, kui teie enesetunne on parem või sümptomid puuduvad. Kui te soovite seda teha, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Vahetult pärast Trimbowi kasutamist võib esineda hingamisraskuse ja vilistava hingamise süvenemise risk. Seda nimetatakse paradoksaalseks bronhospasmiks (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st). Sellisel juhul lõpetage Trimbowi kasutamine ja kasutage hingamisraskuste ning vilistava hingamise ravimiseks oma kiiretoimelist lõõgastava toimega inhalaatorit. Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

Teatage kohe oma arstile:
- kui teil esineb allergilisi reaktsioone nagu nahaallergiad, nõgestõbi, nahasügelus, nahalööve (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st), nahapunetus, naha või limaskestade turse, eriti silmades, näol, huultel ja kõris (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st);
- kui teil esineb valu või ebamugavustunnet silmades, ajutist nägemise hägustumist, kui te näete punase silmaga seoses halosid või värvilisi kujutisi. Need võivad olla ägeda suletudnurga glaukoomi nähud (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st).

Teatage oma arstile, kui teil esinevad Trimbowi kasutamisel mis tahes järgmised kõrvaltoimed, sest need võivad olla kopsuinfektsiooni sümptomid (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):
- palavik või külmavärinad;
- limaerituse suurenemine, lima värvuse muutused;
- köha ägenemine või hingamisraskuste süvenemine.

Võimalikud kõrvaltoimed on loetletud allpool nende esinemissageduse järgi.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- kurguvalu
- vesine või kinnine nina ja aevastamine
- suu seeninfektsioonid. Suu loputamine või kuristamine veega ja hammaste pesemine kohe pärast inhaleerimist võivad aidata neid kõrvaltoimeid vältida
- häälekähedus
- peavalu
- kuseteede infektsioon

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- gripp
- ninakõrvalurgete põletik
- sügelev, vesine või kinnine nina
- kõri või söögitoru seeninfektsioonid
- tupe seeninfektsioonid
- rahutus
- värisemine
- pearinglus
- maitsetundlikkuse muutused või vähenemine
- tuimus
- kõrvapõletik
- südame ebaühtlane löögisagedus
- muutused elektrokardiogrammis (südametöö jälgimine)
- ebatavaliselt kiire südametöö, südame rütmihäired
- südamepekslemine (tunne nagu südametöös oleks häired)
- näopunetus
- verevoolu suurenemine organismi teatud kudedesse
- astmahoog
- köha ja märg köha
- kõriärritus
- ninaverejooksud
- neelupunetus
- suukuivus
- kõhulahtsisus
- neelamisraskused
- iiveldus
- seedehäired
- ebamugavustunne kõhus pärast söömist
- põletav tunne huultel
- hammaste lagunemine
- nahalööve, nõgestõbi, nahasügelus
- suu limaskesta haavandiline või haavanditeta põletik
- liighigistamine
- lihasekrambid ja -valu
- valu kätes või jalgades
- valu rindkere lihastes, luudes või liigestes
- väsimus
- vererõhu tõus
- vere mõne koostisosa (teatud valgelibled ehk granulotsüüdid, kaalium või kortisool) sisalduse vähenemine
- vere mõne koostisosa sisalduse suurenemine: glükoos, C-reaktiivne valk, vereliistakute arv, insuliin, vabad rasvhapped või ketoonid

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- seeninfektsioonid rindkeres
- söögiisu vähenemine
- unehäired (magamine liiga lühikest või liiga pikka aega)
- rõhuv valu rindkeres
- südamelöökide vahelejätmise või lisandumise tunne, ebatavaliselt aeglane südametöö
- astma süvenemine
- vere leke veresoontest ümbritsevatesse kudedesse
- vererõhu langus
- nõrkus
- valu suu tagaosas ja kõris
- neelupõletik
- kurgukuivus
- valulik ja sage urineerimine
- raskused ja valu urineerimisel
- neerupõletik

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- vereliistakuteks nimetatavate vererakkude vähesus veres
- õhupuudus või hingeldus
- käte ja jalgade turse
- kasvupeetus lastel ja noorukitel

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- nägemise ähmastumine

Suures annuses inhaleeritavate kortikosteroidide pikaajaline kasutamine võib väga harva avaldada toimet organismile:

- probleemid neerupealiste töös (neerupealiste supressioon)
- luu mineraalse tiheduse vähenemine (luude hõrenemine)
- silmaläätse hägustumine (katarakt)

Trimbow ei sisalda suures annuses inhaleeritavaid kortikosteroide, kuid teie arst võib soovida aeg-ajalt mõõta teie vere kortisoolisisaldust.

Suures annuses inhaleeritavate kortikosteroidide pikaajalisel kasutamisel võivad esineda ka järgmised kõrvaltoimed, kuid nende esinemissagedus on praegu teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- depressioon
- muretsemise, närvilisuse, üleerutuse või ärritustunne

Need kõrvaltoimed esinevad suurema tõenäosusega lastel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Trimbowit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „ EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida inhalaator originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult, ja võtta ravimkotikesest välja alles vahetult enne esmast kasutamist.

Pärast ravimkotikese esmast avamist tuleb ravim 6 nädala jooksul ära kasutada ja seda tuleb hoida kuivas kohas. Märkige ravimkotikese avamise kuupäev välispakendil olevale kleebisele ja kleepige see inhalaatori põhja alla.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Trimbow sisaldab
Toimeained on beklometasoondipropionaat, formoteroolfumaraatdihüdraat ja glükopürroon.

Üks inhaleeritav annus (huulikust väljuv annus) sisaldab 88 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni (11 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Üks mõõdetud annus sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni (12,5 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat (vt lõik 2) ja magneesiumstearaat.

Kuidas Trimbow välja näeb ja pakendi sisu
Trimbow on valge kuni peaaegu valge inhalatsioonipulber.
See tarnitakse valges plastinhalaatoris, mida nimetatakse NEXThaleriks. Sellel on hall huulik ja inhalatsioonide loendur.
Iga inhalaator on pakendatud kinnisesse kaitsvasse ravimkotikesse.

Trimbow on saadaval pakendites, mis sisaldavad ühte inhalaatorit, ja mitmikpakendites, milles on kaks või kolm inhalaatorit, igas inhalaatoris on 120 inhalatsiooni (120, 240 või 360 inhalatsiooni). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itaalia

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

Italia
Chiesi 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

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

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.